UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Année 1932-1933

FACULTÉ DE PHARMACIE
N° 86

METABOLISME DU SOUFRE

à l'Etat Normal

et au Cours de quelques Maladies Aigües et Chroniques

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 11 MAI 1933
à la Faculté de Pharmacie
pour obtenir le Grade de Docteur de l'Université de Strasbourg
(Mention Pharmacie)

PAR

A. RICHER

Pharmacien de la Faculté de Pharmacie de Paris
Ancien Interne des Hopitaux de Paris

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. LABORDE, Professeur, *Président*
LOBSTEIN, Professeur } *Juges*
LAPP, Chargé d'un Cours }

IMPRIMERIE LOUIS KLEZNER
14, FAUBOURG SAINT-MARTIN
PARIS (X°)

1933

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Année 1932-1933

FACULTÉ DE PHARMACIE
N° 86

METABOLISME DU SOUFRE

à l'Etat Normal

et au Cours de quelques Maladies Aigües et Chroniques

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 17 MAI 1933
à la Faculté de Pharmacie
pour obtenir le Grade de Docteur de l'Université de Strasbourg
(Mention Pharmacie)

PAR

A. RICHER

Pharmacien de la Faculté de Pharmacie de Paris
Ancien Interne des Hopitaux de Paris

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. LABORDE, Professeur, *Président*
LOBSTEIN, Professeur
LAPP, Chargé d'un Cours } *Juges*

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. N. ..... *Doyen ;*
A. SARTORY, *Assesseur,,* C. ✻, I ✿, O ❁ ;
CUVIER, *Secrétaire,* I ✿.

PROFESSEURS

M. N.	Pharmacie chimique.
A. SARTORY, C. ✻, I ✿, O ❁	Bactériologie.
LAVIALLE, I ✿ ❁	Botanique.
LABORDE, ✻, I ✿	Chimie organique.
VOLMAR, I ✿	Analyse chimique.
LOBSTEIN, ✻, ❁, I ✿	Matière médicale.
GUILLAUME, ✻, ❁, ✿	Pharmacie galénique.

CHARGE DE COURS

MM. René SARTORY, ❁.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. BRÆMER, ✻, I ✿, O ❁.

COURS COMPLEMENTAIRES

MM. LABORDE, ✻, I ✿	Chimie biologique.
GUILLAUME, ✻, ❁, ✿	Zoologie.
VOLMAR, I ✿	Chimie minérale.
LOBSTEIN, ✻, ❁, I ✿	Hydrologie et Hygiène.
BRÆMER, ✻, I ✿, O ❁	Législation et Déontologie.
R. SARTORY, ❁	Cryptogamie.
COLLARD, I ✿, ❁	Toxicologie.
LAPP, A. ✿	Physique.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. COLLARD, I ✿, ❁	Chimie et Physique.
R. SARTORY, ❁	Cryptogamie.
LAPP, A. ✿	Chimie pharmaceutique.
BOHN, ✿	Histoire naturelle.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE

Trop tôt ravi à mon affection et dont je garde pieusement le souvenir.

A MA MERE

Bien faible témoignage de ma profonde gratitude et de ma grande affection.

A MES SŒURS ET A MES FRERES

Témoignage de mon affection.

A TOUS MES AMIS

Et en particulier à M. le docteur Catz qui m'a donné de précieux renseignements pour ce travail.

A MON PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur LABORDE,
Professeur de chimie organique,
Docteur en Médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui m'inspira l'idée de ce travail et qui, par ses conseils éclairés et bienveillants, facilita ma tâche, j'offre avec mes sincères remerciements, l'expression de ma bien vive reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR LOBSTEIN

Professeur de Matière médicale,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A M. LAPP

j'exprime mes plus vifs remerciements pour le grand honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être membre de mon jury de soutenance de thèse.

INTRODUCTION

L'étude du Métabolisme du Soufre dans les maladies et en particulier dans les troubles de la nutrition, présente un grand intérêt, encore trop négligé, la plupart des transformations de ce corps dans l'organisme se faisant par oxydation.

Son expression pratique ne se trouvait, jusqu'à ces dernières années, que dans l'analyse des urines. Mais, grâce à Lœper et à ses nombreux collaborateurs, on est passé de la méthode urologique à la méthode sérologique. On peut, de cette façon, apprécier plus intimement les échanges soufrés, tout en supprimant le facteur rénal, capable d'influer sur les différentes fractions du soufre.

D'autre part, la découverte du glutathion par G. F. Hopkins n'a fait qu'attirer davantage l'attention sur l'importance du Soufre dans l'organisme.

Malgré cela, la question du Soufre est loin d'être résolue. Notre travail n'est qu'un modeste apport au grand édifice que constitue le métabolisme normal et pathologique du soufre.

Nous avons exposé les résultats de nos recherches au cours des différentes affections étudiées.

Qu'il nous soit permis, au début de ce travail, de témoigner notre vive reconnaissance à M. le professeur Laborde, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse. Nous remercions bien sincèrement MM. les professeurs Lobstein et Lapp de l'honneur qu'il nous font en acceptant de faire partie de notre jury.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548010_0009

METABOLISME DU SOUFRE

à l'Etat Normal

et au Cours de quelques Maladies Aigües et Chroniques

« Le soufre constitutif est peut-être *l'âme* de la micelle. » (Lœper et Bory.)

En abordant, sous l'impulsion de notre maître, M. le Professeur Laborde, qui s'intéresse au vaste problème du soufre, le sujet de cette thèse, nous nous proposons de faire une revue d'ensemble, une synthèse des nombreux travaux effectués, et d'essayer, par nos recherches personnelles, de combler, dans la mesure du possible, les vides et de mettre au point l'état actuel de la question.

Il est intéressant d'étudier le métabolisme du soufre, qui devient chaque jour plus important, au fur et à mesure que progresse la chimie biologique et les enseignements à en tirer au point de vue médical sont d'une telle importance, que personne ne peut plus les ignorer.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Les remarquables propriétés thérapeutiques du soufre sont connues depuis la plus haute antiquité.

Mais son rôle en biologie a été totalement méconnu jusqu'au moment où ont commencé les études chimiques sur la composition des êtres vivants.

En 1810, Wollaston, dans une communication intitulée « On Cystic Oxyde, a New Species of Urinary Calculs », annonça à la Société royale de Londres, la découverte de la Cystine, qu'il appela du nom d'oxyde cystique.

C'est Berzelius qui proposa le nom de Cystine, nom qui fut critiqué par Civiale (1838), car la cystine est secrétée par les reins, et n'a pas son origine dans la vessie.

La taurine, un autre produit soufré de l'organisme et qui dérive de la cystine, a été découvert en 1824 par Gmelin, qui l'a extraite de la bile de bœuf. La présence du soufre dans sa composition échappa aux recherches de Demarcay (1833), et de Pelouze et Dumas (1834). Ce ne fut qu'en 1846, qu'un chimiste allemand, Redtenbacher, démontra l'existence du soufre dans la taurine.

La présence des sulfo-éthers dans l'urine est connue depuis les travaux de Stadeler (1848).

Voit et Bischoff (1860), furent les premiers à montrer l'existence dans l'urine, d'une fraction sulfurée inoxydée.

En 1874, Baumann et Brieger prouvent que l'indican est de l'indoxylsulfate.

Depuis, les travaux sur le soufre et son métabolisme se sont multipliés d'une façon considérable.

Rappelons, pour la France, les importantes recherches de Robin (1877 Th. Paris) et nombreux travaux ultérieurs dont la classification du soufre urinaire est restée classique, travaux qui ont montré l'importance du dosage du soufre urinaire dans les cas pathologiques.

Lépine et Guérin (1881).

Fiessenger (1879).

Roger (1887).

Voirin (1895).

Maillard (1903), qui a insisté sur l'importance de la nutrition et de la thérapeutique soufrées. (Thèse Nancy.)

En Allemagne, les recherches ont été innombrables. Nous nous contenterons d'en citer quelques auteurs :

Stadhlagen (1863), Salkowski (1872), Baumann (1874), Schulz (1894), Abderhalden (1908), Benedict (1909), etc...

Pour les pays Anglo-Saxons, rappelons les importants travaux de :

Folin (1905).

Denis (1910).

Kahn et Goodridge (66), qui ont fait dans leur « Sulfur métabolism » 1926, une excellente mise au point de tous les travaux publiés sur ce métalloïde.

Mais l'étude du Métabolisme du soufre a pris un élan nouveau depuis la retentissante découverte du Bio-chimiste anglais G. F. Hopkins (62), du glutathion (dont on a démontré l'importance capitale dans les échanges de l'organisme) en 1921. Il est vrai, cependant, que la voie en était déjà tracée depuis les travaux de J. de Rey-Pailhade (1888), de A. Heffter (1904), et de Meyerhoff (1918).

D'autre part, on le sait, la plupart des travaux sur le soufre ont porté presque exclusivement sur le dosage du soufre urinaire, le seul moyen pratique pour se rendre compte de l'état du métabolisme soufré.

Actuellement on possède d'autres moyens, tels : le dosage du soufre sanguin, tel que l'ont pratiqué Loeper et ses collaborateurs (1925) (1) ; le dosage du glutathion dans le sang; qui pourront devenir, dans un avenir prochain, de précieux tests d'appréciation du métabolisme intime de nos tissus.

CHAPITRE II

IMPORTANCE DU SOUFRE DANS L'ORGANISME

Le Métabolisme du soufre est une des questions les plus ardues de la biologie, mais malheureusement beaucoup de ses étapes restent encore obscures.

On sait depuis longtemps que le soufre fait partie intégrante de l'élément cellulaire vivant de la plupart des organismes. Il fait partie de l'édifice moléculaire de la matière protéique, au même titre que le carbone, hydrogène, oxygène, azote. Il y est intimement lié à l'azote, ce qui explique les rapports presque constants entre la quantité d'azote et de soufre éliminés dans l'urine.

Cette présence constante du soufre dans la matière organique lui a fait attribuer le *rôle plastique*, de construction, indispensable à l'édification des tissus.

---

(1) Il faut rappeler ici que Schmidt (1850), constata le premier la présence du soufre sous forme d'anhydride sulfurique, dans le sérum sanguin, mais ce ne fut qu'une constatation sans aucune portée pratique.

Maillard (1903) (92), a été un des premiers à attirer l'attention sur l'importance du métabolisme du soufre :

« L'étude des destinées dans l'organisme de chacun des groupes de composés du soufre et son action semble nécessaire à la solution du problème de la nutrition normale ou pathologique. »

Et Folin (1905) (48), concluait, à propos des résultats du dosage du soufre urinaire :

« Ces remarquables résultats peuvent, il me paraît, être interprétés seulement sur le compte du processus général du métabolisme et non sur le compte de la putréfaction intestinale. »

L'étude du métabolisme du soufre a cependant été jusqu'à présent négligée pour le fait qu'il n'y a pas de maladies bien caractérisées dues à une déficience du soufre, comme il y en a pour les autres minéraux, tels le calcium, le phosphore, le magnésium ou le fer.

Mais, à la suite de Robin et Maillard, on a parlé de maladies par « Carence soufrée ». A l'appui de leur théorie, ces auteurs ont invoqué, outre une perturbation dans l'élimination du soufre, l'efficacité de la médication soufrée dans certaines maladies, le soufre semblant agir, comme les eaux thermales, par resulfuration. Cette théorie a été appuyée aussi par Maranelli, qui a fait de très intéressantes études sur les échanges du soufre.

Pour cet auteur, il y aurait carence soufrée chaque fois qu'il y a défaut d'absorption de soufre de la part de l'organisme survenant dans des conditions pathologiques.

Lœper (91) a dit : « Par une hypoalimentation soufrée, la carence soufrée n'a guère de chance de se produire, seule une insuffisance organique, empêchant les transformations utiles du soufre de se produire, peut provoquer une *insuffisance nutritive soufrée*, l'assimilation n'aboutissant pas à la fixation nécessaire, à la « thiopexie ».

Cette carence a été depuis maintes fois confirmée dans diverses maladies, comme nous allons le voir, en particulier dans le diabète (Campanacci) (20), dans le rhumatisme chronique (Cawadias) (24).

Mais au soufre paraît dévolu un rôle beaucoup plus important.

Il apparaît en effet comme l'agent le plus actif des oxydations organiques, ayant pour effet de mobiliser l'oxygène, réalisant ainsi au milieu même des tissus une véritable « respiration interne ».

C'est J. de Rey-Pailhade (112), qui a montré le premier, ce rôle du soufre dans les oxydo-réductions, par la découverte du philothion.

Plus tard, Hopkins (60), confirma et compléta les recherches de Rey-Pailhade, attribuant à un corps sulfuré, parent du philothion et qu'il appela Glutathion, le rôle d'agent oxydo-réducteur, rôle d'ailleurs très complexe ; et dont l'importance capitale dans le métabolisme général n'a échappé à personne.

Les recherches de Moureu et Dufraisse (102), ont mis en évidence le *rôle catalytique* du soufre.

Ces auteurs ont montré que l'oxydation spontanée de certaines substances, peut être provoquée par la présence en quantité infinitésimale de certains corps, et du soufre en particulier, et qu'elles peuvent remplir ce rôle d'une façon indéfinie.

On est ainsi amené à rapprocher le soufre des diastases (Flurin) (44), tel que de Rey-Pailhade l'avait déjà supposé.

Suivant une expression de Dufrenoy et Molinery : « le soufre bouscule les énergies cellulaires en sommeil ».

On peut conclure avec Flurin (44) que le soufre paraît avoir 2 rôles importants dans l'organisme :

1° Un premier, qui est une fonction *anabolique*, de construction ;

2° Un deuxième rôle, le plus important, d'être un mobilisateur actif d'oxygène, un excitant des combustions, c'est une fonction *catabolique* de nutrition.

Un autre rôle du soufre, d'une grande importance aussi, est celui qu'il joue dans la défense naturelle de l'organisme contre les produits toxiques venus de l'intestin, qui, en se combinant dans le foie avec le soufre oxydé, deviennent

absolument inoffensifs et sont éliminés dans l'urine sous forme de sulfo-éthers. On a donné à ce phénomène, le nom de sulfo-conjugaison.

DEUXIEME PARTIE

METABOLISME NORMAL DU SOUFRE

CHAPITRE I

Nature des Composés sulfurés de l'organisme

Le soufre se trouve dans l'organisme sous deux formes:

1° En combinaison *organique* dans la matière protéique des tissus et des humeurs ;

2° A l'état de sulfates *métalliques,* provenant de la désintégration de cette matière protéique et destinés à être rejetés.

Dans la constitution des protéines, le soufre se trouve sous des formes variables, dont la plus importante est incontestablement la *cystine,* et sa forme beaucoup plus complexe le *glutathion.*

La *cystine,* nous l'avons vu, a été découverte dans une forme spéciale de calcul urinaire par Wollaston en 1810.

C'est un amino-acide sulfuré, qui est le *disulfure* de la cystéine ou acide α amino β thiolactique.

Sa formule développée s'écrit ainsi :

$$\begin{array}{ll} CH^2 - S - S - CH^2 & \\ CH.NH^2 & CH.NH^2 \\ COOH & COOH \end{array}$$

C'est un corps cristallisant en lamelles hexagonales caractéristiques, soluble dans les alcalis et les acides minéraux concentrés, insoluble dans l'eau, dans l'éther, dans l'alcool.

La cystine est fortement lévogyre (Mauthner). Son pouvoir rotatoire varie suivant le solvant, entre — 142° et — 214°.

Chauffée avec de l'eau, sous pression, elle se décompose à 140° en hydrogène sulfuré, acide carbonique et ammoniaque et des mercaptans. Les alcalis à chaud la décomposent également, aboutissant à un sulfure alcalin.

Sous l'influence de l'hydrogène, elle fixe 2 atomes d'hydrogène et se dédouble en 2 molécules de cystéine. De tout ceci, on peut conclure que la chaleur seule, en l'absence d'un réducteur est incapable de transformer la forme oxydée ou disulfure en forme réduite sulfhydrile (Blanchetière) (16).

La cystine se trouve dans la molécule protéique en union avec les autres acides aminés.

La composition centésimale en soufre de la cystine varie suivant les auteurs :

28.38 p. % (Thaulow), 26. 45 p. % (Gmelin), 26.47 p. % (Lœper), cette dernière paraissant la seule vraie.

Les analyses quantitatives de la fraction cystinique dans diverses substances organiques ont donné les résultats suivants (d'près Kahn et Goodridge) (66) :

	pour 100
Albumine de l'œuf	0,3
Sérum albumine (sang de cheval)	2,5
Sérum globuline — d° —	2,5
Fibrine	1,1
Peptone de Witte	4,1
Caséine (lait de vache)	0,1
Neurokératine	1,5
Kératine de la corne de bœuf	6,8
Kératine de la membrane de l'œuf	7,6

En 1903, Erlenmeyer Jr. fit la *synthèse* de la cystine, en partant de la benzoylsérine. Celle-ci étant chauffée avec du pentasulfure de phosphore se transforma en benzoylcystéine, laquelle, après hydrolyse, donna de la cystéine. La transformation de ce corps en cystine se fit après oxydation et perte d'hydrogène : deux molécules de cystéine s'unissent alors pour donner naissance à la cystine :

CH^2OH	CH^2SH	CH^2SH	$CH^2—S—S—CH^2$	
$CH.NH.CO.C^6H^5$	$CHNH\ COC^6H^5$	$CH.NH^2$	$CH.NH^2$	$CH.NH^2$
COOH	C	COOH	COOH	COOH
	P^2S^5C	HCL		
Benzoylsérine	Benzoylcystéine	Cystéine	Cystine	

Par condensation de 2 molécules de cystéine, avec perte d'une molécule d'eau, se forme la *cystine*.

Baumann l'obtint le premier, en 1884, en réduisant la cystine par l'étain et l'acide chlorhydrique.

C'est l'acide α amino β oxypropionique, acide aminé voisin de l'alanine ($CH^3 — CH.NH^2 — COOH$) et dont la formule

$$\begin{matrix} CH^2 — CH — COOH \\ SH \quad\quad NH^2 \end{matrix}$$

montre l'existence du groupement sulfhydrile — SH, dont nous verrons plus loin l'importance.

Il suffira pour l'instant de dire que c'est grâce à ce groupe sulfhydrile que la cystéine donne la coloration rouge pourpre avec le nitroprussiate de soude ammoniacal, réaction que la cystine, que caractérise le groupe disulfure-S-S, ne fournit pas.

La cystéine seule donne une coloration rouge avec la 1.2. naphtoquinone sulfonate de soude et le sulfite de soude en milieu alcalin (Sullivan).

La cystine peut donner ces 2 réactions seulement après traitement par le cyanure de potassium.

La *cystéine* est aussi un corps cristallisé, mais soluble dans l'eau, et renfermant un peu moins de soufre que la cystine (26.45 p. % pour Lœper).

C'est un corps éminemment instable, se transformant, dès qu'il se trouve en présence d'oxygène ou d'oxydants, en cystine.

$$\begin{matrix} CH^2 —SH \\ 2CH—NH^2 \\ COOH \end{matrix} + O = H^2O + \begin{matrix} CH^2 — S — S — CH^2 \\ CH.NH^2 \quad\quad CH.NH^2 \\ COOH \quad\quad COOH \end{matrix}$$

Cette transformation se fait normalement dans l'intimité des tissus et est réversible, constituant un système cystéine $\rightleftharpoons$ cystine, dont le rôle est capital dans les phénomènes d'oxydo-réduction.

Il s'agit ici, d'une véritable auto-oxydation de ces 2 corps, se produisant grâce au groupe-SH, qui est aisément *oxydé*, puis réduit par les tissus.

Cette auto-oxydation est favorisée par le fer, le cuivre, le mercure et l'arsenic, et inhibée par le plomb, nickel, cobalt et le cadmium (Abderhalden et Wertheimer).

Heffter obtint la cystéine, en traitant la cystine avec une solution de sulfite de soude à 10 p. % et en la chauffant :

$$\begin{matrix} S — CH.(NH^2) — COOH \\ S — CH.(NH^2) — COOH \end{matrix} + H^2O + SO^3Na^2$$
$$= 2\,SH — CH(NH^2) — COOH + SO^4Na.$$

Il fit l'hypothèse que, dans les cellules, il y avait un radical pareil au sulfite qui produisait cette réduction :

$$\begin{matrix} R — S \\ R — S \end{matrix} + H^2O + X = 2\,R.SH + XO$$

L'importance de la cystine dans l'organisme a été démontrée par de nombreux auteurs.

Abderhalden a montré l'importance de la cystéine et de la cystine dans l'oxydation biologique.

Des animaux soumis à un régime sans cystine montrent des signes évidents d'inanition, due à une baisse considérable des échanges d'oxygène au niveau des tissus.

Cette diminution de la capacité d'oxydation tissulaire ne tenait pas à un manque d'oxygène, puisqu'en faisant respirer de l'oxygène aux animaux carencés, les combustions ne devenaient pas plus marquées.

L'addition de cystine ou même de taurine (Mitchell), à un régime sans cystine, relève de suite la capacité d'oxydation des tissus. Mais l'addition de sulfates minéraux n'a aucun effet (Daniels et Rich).

La caséine, pauvre en cystine (0,1 p. %) ne réussit pas mieux, mais il suffit d'ajouter au régime une certaine quantité de sérum albumine (2,5 p. % de cystine) pour amener les animaux à une meilleure nutrition (Howard B. Lewis).

Glutathion et Philothion

Historique. — C'est à un bio-chimiste toulousain, J. de Rey-Pailhade (112), que revient le grand mérite d'avoir montré l'importance du soufre dans les oxydo-réductions. Dans un compte rendu à l'Académie des Sciences, le 11 juin 1888, cet auteur a attiré l'attention « sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid ». Il établit que :

« La levure de bière a le pouvoir de transformer le « soufre en hydrogène sulfuré et que beaucoup de tissus

« vivants jouissent de cette propriété d'hydrogéner le « soufre. Il montre en outre que les tissus qui produisent « le plus d'hydrogène sulfuré, sont ceux qui consomment « le plus d'oxygène. Il est ainsi amené à conclure à l'exis- « tence dans les tissus, d'un vecteur d'hydrogène, auquel « il donne le nom de *philothion*, vecteur jouant le rôle im- « portant dans la respiration tissulaire. (Binet.) »

D'ailleurs, le *chimiste Dumas* avait constaté, dès 1874, que la levure préalablement broyée avec du soufre, puis délayée dans de l'eau sucrée, fermente régulièrement, en donnant un mélange d'hydrogène sulfuré et d'acide carbonique.

En 1904, A. Heffter montra que le pouvoir réducteur de la cystéine et d'autres dérivés sulfuriques ressemble à celui de certains tissus animaux.

Ce pouvoir réducteur est dû au groupe SH, lequel, nous l'avons vu, donne avec le nitroprussiate de soude, une coloration rouge pourpre.

Heffter et Buffa ont utilisé cette réduction pour déterminer l'existence du SH dans divers tissus.

Voilà leurs résultats :

	Réaction
Foie	FORTE
Muscle de raie	
Rein (partie médullaire)	
Surrénale	
Cerveau	
Muqueuse intestinale	
Cortex rénal	FAIBLE
Muscle cardiaque	
Poumon	
Tissu hypodermique	
Endothélium aortique	
Surrénale (Cortex)	NEGATIVE
Muqueuse de l'estomac	
Glande thyroide	
Cartilage	
Os	

Il est à remarquer que ces observations n'ont rien de définitif.

Rien ne prouve que si l'on possédait une réaction plus sensible, on ne trouverait pas que beaucoup d'autres organes contiennent le groupe SH.

En 1911, T. Thunberg montrait l'importance biologique du groupe sulfhydrile, dans les échanges protoplasmiques « spécialement dans les pouvoirs d'autoxydation et de réduction que possède le protoplasme ».

Arnold (1911) a montré la présence du groupe SH dans les protéines cellulaires. Pour cet auteur, la cystéine est le constituant fondamental de la cellule, et par conséquent le groupe SH s'y trouve aussi.

« En 1918, Meyerhoff isola des cellules de levure un » corps respiratoire », soluble dans l'eau et précipitable par l'alcool, agissant par un groupement sulfhydrile » (Binet) (11).

Mais ce sont les travaux du physiologiste anglais F. G. Hopkins qui ont démontré, en 1921, l'existence et isolé des tissus, le corps soufré doué des propriétés oxydo-réductrices particulièrement puissantes, qu'il appela *Glutathion.*

Hopkins (62) le retira d'abord de la levure de bière, puis le retrouva dans le muscle, le foie et les autres tissus de l'organisme.

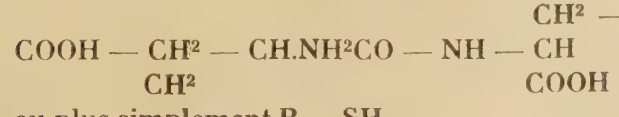
Il obtint, de la levure 0 gr. 10 à 0 gr. 15 de glutathion par kilo, et la même quantité du muscle.

Hopkins (62) montra le rôle du glutathion dans les oxydo-réductions et surtout dans l'oxydation des graisses et des protides.

Composition chimique. — Hopkins avait considéré le glutathion comme un dipeptide de la cystéine et de l'acide glutamique.

Il existe, comme pour la cystéine-cystine, 2 formes de glutathion : le glutathion réduit et le glutathion oxydé :

Le glutathion réduit, à forme sulfhydrile :



ou plus simplement R — SH

Le glutathion oxydé ou disulfure :

$$\begin{array}{c} CH^2\text{-}S\text{-}S\text{-}CH^2 \\ COOH\text{-}CH^2\text{-}CH.NH^2\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH \qquad CH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}CH.NH^2\text{-}CH^2\text{-}COOH \\ COOH \qquad\qquad\qquad COOH \end{array}$$

ou plus simplement R — S — S — R.

Le glutathion réduit — R SH, donne, par oxydation, le glutathion oxydé. Cette réaction d'oxydation-réduction, peut être représentée ainsi, étant réversible :

$$— SH.\ HS — \rightleftharpoons —S—S— + H^2$$

Mais, en 1929, Hopkins (62) et, à sa suite, Kendall, Mason et Mac Kenzie, puis Nicolet, ont démontré que le glutathion n'était pas un simple dipeptide, mais un tripeptide de la cystéine, résultant de la combinaison de l'acide glutamique et de la glycine ou acide amino-acétique.

Ce tripeptide ou glutamynilcystéil-glycine est très labile, une simple ébullition avec de l'eau le clive en acide glutamique et en diacipipérazine de la glycil-cystine.

Dosage du glutathion. — On dose le glutathion dans les tissus et dans le sang.

« Les réactions indiquées pour le dosage du glutathion sont surtout des réactions du groupement SH. Quant au groupement R.S.S.R., il faut, pour le doser, le réduire préalablement et le transformer en RSH. On effectue donc d'une part le dosage du glutathion total (R.SH + R'SH), d'autre part celui du glutathion réduit R.SH. Par le calcul, on obtient R'SH qui correspond au glutathion oxydé RSSR. » (Achard) (4).

Dosage du glutathion réduit. — La méthode classique est celle de Tunnicliffe, qui consiste à oxyder par l'iode les groupements R.SH, en prenant comme indicateur de la fin de la réaction, le nitro-prussiate en solution ammoniacale (Achard).

Blanchetiere, Binet et Melon (17), l'ont modifiée un peu, en dosant le glutathion par l'iode en présence d'empois d'amidon. Ils ont obtenu des résultats plus élevés qu'avec la méthode précédente, résultats qu'ils attribuent à la sensibilité plus grande de leur procédé.

Dosage du glutathion total. — La plupart des auteurs le dosent par le même procédé que le glutathion réduit, mais

transforment préalablement le glutathion oxydé en glutathion réduit par des procédés qui varient suivant les auteurs.

Ainsi, HUNTER et EAGLES réduisent le glutathion oxydé par l'acide phosphotungstique et le sulfite de sodium. THOMPSON et VŒGTLIN recueillent le sang dans l'acide trichloracétique et réduisent le filtrat obtenu par le magnésium. ACHARD, Mlle LÉVY et GUTHMANN (1932) (4), ont obtenu des résultats précis et constants en réduisant le filtrat trichloracitique par 1 gr. de grenaille de zinc et 2 centicubes d'acide chlorhydrique pur.

Présence du Glutathion dans les tissus. — On a constaté la présence du glutathion dans tous les tissus vivants. Il s'y trouve surtout sous la forme réduite.

Sa répartition est inégale.

Voilà, à titre d'exemple, la teneur en glutathion réduit des divers organes du chien (BLANCHETIERE et BINET) (17) :

Pour 100 gr. de tissu	*Teneur en Glutathion réduit en milligr.*
Surrénales	482
Foie	310
Rein	284
Testicule	260
Ovaire	233
Thyroïde	228
Pancréas	217
Rate	210
Poumon	82
Sang artériel	15

Il sort en évidence, de ce tableau, le taux très élevé du glutathion dans les glandes surrénales, fait qui concorde avec les résultats obtenus par HOUSSAY et MAZZOCO chez le rat, et qu'il faut rapprocher de la teneur considérable de ces glandes en soufre (LŒPER et ses collaborateurs).

Le glutathion est intimement lié au protoplasme. Il n'existe pas dans les substances extracellulaires, dites fondamentales, telles que les substances conjonctives, osseuses, cartilagineuses (GIROUD) (53).

D'après Joyet et Lavergne, le glutathion serait localisé sur le chondriome. Giroud confirme cette donnée, mais il ne croit pas qu'il y ait des rapports quantitatifs proportionnels entre le glutathion et le chondriome.

Présence du glutathion dans le sang. — Dans le sang, le glutathion ext fixé exclusivement sur les globules. Le plasma, comme les liquides d'œdème, d'ascite, d'hydrothorax, ne contient pas de glutathion.

L'étude du glutathion dans le sang a donné lieu récemment à un travail intéressant de Achard, Mlle Lévy et Guthmann (4). (Bull, Académie de Médecine, 26 avril 1932.)

Ces auteurs appellent *glutathionémie* le taux de glutathion réduit par litre de sang. Voilà leurs résultats sur la glutathionémie à l'état normal.

Chez le cobaye, dont le sang est prélevé par ponction cardiaque, la teneur en glutathion réduit varie de 450 à 681 ; moyenne 592 milligrammes (dosages effectués sur 10 cobayes). La teneur moyenne en glutathion total est de 660. Le glutathion oxydé semble se trouver dans le sang en faible quantité.

Chez le chien, dont le sang est prélevé par ponction cardiaque, la teneur du sang en glutathion réduit varie de 345 à 526 milligrammes (moyenne 447), celle de glutathion total est de 475 milligrammes. Le glutathion oxydé est donc en faible quantité.

T. Gallet (51) signale des quantités beaucoup moindres (glutathion réduit variant de 70 à 225 milligrammes), de même que Blanchetiere et Binet (18) (186 milligrammes de glutathion réduit par litre de sang artériel et 223 milligrammes dans le sang veineux.

Chez l'homme, le taux du glutathion dans le sang des sujets normaux varie suivant les auteurs :

Achard et ses collaborateurs donnent les chiffres suivants :

Le glutathion réduit varie de 355 à 502 milligrammes (moyenne 427).

Le glutathion total varie de 505 à 706 milligrammes (moyenne 628).

Ils en ont établi deux rapports :

Le rapport $\frac{GR}{GT}$ qui varie de 0,62 à 0,71 ;

Le rapport $\frac{GO}{GR}$ variant de 0,38 à 0,60.

Si certains auteurs donnent des chiffres se rapprochant des résultats ci-dessus (pour Varela (127), la glutathionémie varie de 450 à 560 ; pour Arnovljevitch, de 350 à 450), d'autres, par contre donnent des chiffres beaucoup plus bas :

180 à 320 d'après Kitamuwa ;
156 à 250 — Labbe et Nepveux ;
160 — Campanacci.

Ces discordances seraient dues, pour Achard, d'une part à la diversité des méthodes utilisées dans les dosages, d'autre part aux deux formules attribuées au glutathion.

Comme le glutathion se trouve uniquement dans les hématies, Achard et ses collaborateurs ont étudié les rapports qui existent entre le glutathion et le nombre de globules rouges, et ont établi les deux rapports suivants :

1° Rapport A. = $\frac{\text{G. R. (}\textit{en milligrammes p. 100 gr. de sang}\text{)}}{\text{nombre de millions d'hématies par mmc.}}$

2° Rapport B = $\frac{\text{G. O. (}\textit{en millagrammes p. 100 gr. de sang}\text{)}}{\text{nombre de millions d'hématies par mmc.}}$

Normalement, le rapport A varie de 8,6 à 11,4 (moyenne 9.8) ; le rapport B varie de 3,6 à 5,6.

Nous verrons les variations pathologiques à propos des anémies et des autres maladies.

Rôle du Glutathion. — Hopkins et Dixon ont attiré l'attention sur le rôle que le glutathion joue dans les oxydations, en particulier dans l'oxydation des graisses et des protéines.

Tunnicliffe et Dixon ont insisté sur l'influence du milieu physico-chimique sur l'auto-oxydation du glutathion et des composés sulfhydrilés en général, et montré que les meilleurs conditions se trouvent quand le pH = 7.4, c'est-à-dire au voisinage du pH des tissus.

O. Meyerhoff (1923) et Hopkins, par des expériences *in vitro,* ont démontré que les tissus, en présence de glutathion, absorbent de très grandes quantités d'oxygène ; celui-ci ne sert pas uniquement à transformer le glutathion réduit en glutathion oxydé, car la quantité absorbée est de beaucoup supérieure à celle nécessaire à cette transformation. Ceci prouve que les tissus ont acquis, à son contact, la propriété de fixer de l'oxygène.

« On s'est demandé sur quels constituants cellulaires pouvait porter cette oxydation. Pour Meyerhoff, ce serait sur les *acides gras non saturés* ; le glutathion dans ce cas, fixerait l'oxygène et se comporterait comme un peroxyde. » (Giroud) (55).

Hopkins a montré que le glutathion provoque également l'oxydation de certaines protides, mais seulement en milieu neutre ou faiblement alcalin, c'est-à-dire dans les conditions du milieu tissulaire, et cela par l'intermédiaire des thiogroupes fixes.

« Il est possible que, dans les tissus vivants, d'autres substances soient oxydées, grâce au glutathion. » (Giroud) (55).

Grâce à ces propriétés, le glutathion est susceptible de jouer un grand rôle dans les échanges nutritifs, dans les oxydo-réductions organiques, dans le mécanisme de la respiration, dans la combustion intra-cellulaire.

On a vu qu'il existe un système réversible :

$$\text{Glutathion réduit} \rightleftharpoons \text{Glutathion oxydé ou}$$
$$2\,R\,SH \rightleftharpoons R.S—S.R. + H^2$$

Le glutathion réduit est éminemment instable et cette *instabilité* expliquerait le mécanisme intime de l'utilisation par les cellules, de l'oxygène du sang et, de ce fait, la respiration des tissus (Monceaux) (100).

Le glutathion réduit « fixe l'oxygène tissulaire en passant à l'état de disulfure, puis cédant assez facilement cette molécule d'oxygène, il revient à l'état primitif. Jusqu'à un certain point, on peut dire que le soufre catalyseur est au glutathion ce que le fer est à l'hémoglobine » (Oliviero) (107).

D'autre part, H. R. Ollivier (105) a écrit (Thèse Paris 1928) :

« L'existence du glutathion dans le sang et dans les tissus explique le mécanisme intime de l'utilisation par les cellules de l'oxygène du sang.

« Emmagasiné sous forme d'oxyhémoglobine, au niveau des poumons, l'oxygène, au niveau des tissus, se dégage de sa combinaison et se dissout dans le sang. Là, l'oxygène rencontre le glutathion réduit R.SH ; 2 molécules de ce corps s'unissent à une molécule d'oxygène pour former le glutathion oxydé R.SS R et un peroxyde, lequel, au contact des tissus, se décompose en eau et oxygène actif.

« Puis, le glutathion oxydé emprunte de l'hydrogène à une substance oxydable, l'oxyde par déshydrogènation et redevient glutathion réduit R.SH prêt à recommencer le cycle sus-décrit. »

Monceaux conclue que, « dans les conditions normales, le glutathion ne paraît pas jouer un rôle de premier plan dans la nutrition et que sa grande constance semble plutôt en rapport avec un phénomène basal de la nutrition des tissus ».

Pour Lucie Randoin (111), de même, le glutathion agirait moins dans les processus métaboliques généraux que vis-à-vis de certains corps spéciaux provenant du métabolisme cellulaire basal.

D'après Nepveux (71), il semblerait que « dans certaines affections de la nutrition, où le foie en particulier, organe riche en composés sulfhydriles, accuse des troubles de métabolisme, le taux de glutathion du sang soit abaissé ».

Variation du Glutathion. — Le glutathion est sujet à des variations constantes, d'ordre physiologique et pathologique.

On peut entrevoir ainsi la possibilité d'étudier l'état des oxydations au niveau des tissus eux-mêmes et du sang.

De fait, de nombreux bio-chimistes ont étudié les variations du glutathion réduit dans diverses circonstances.

D'après les recherches de Blanchetiere, Binet et Melon (17) sur le chien :

Le régime alimentaire n'a pas d'influence sur la teneur du glutathion ;

Les variations de la fonction respiratoire, si elles ont peu d'action sur le glutathions des tissus, ont, par contre, une influence considérable sur le glutathion sanguin : l'asphyxie, élève quelquefois du double, le glutathion réduit du sang artériel ; après cessation de l'asphyxie, le glutathion revient, quoique très lentement, à son taux initial.

Quant aux variations pathologiques, s'il est possible de doser chez l'homme le glutathion du sang (1), il est très délicat de le doser dans les tissus après la mort, le glutathion réduit disparaissant très rapidement (Hopkins).

Aussi, A. Morel et Delore ont-ils conseillé, pour pouvoir effectuer des dosages en pathologie humaine, la réfrigération des organes aussitôt après la mort.

Le Philothion. — C'est en 1888 que J. de Rey-Pailhade (112), montra que les tissus animaux et quelques matières végétales donnaient de l'hydrogène sulfuré avec le soufre finement pulvérisé à la T° de 40°. Il mit cette réaction sur le compte d'une substance spéciale se trouvant dans le tissu organique et qu'il appela *Philothion,* pour indiquer son action sur le soufre.

Nature du Philothion. — Primitivement, de Rey-Pailhade représenta le philothion par le symbole RH : R étant un radical très complexe de nature protéique, uni à un atome d'*H. labile.* Il le considéra comme un ferment soluble, une « hydrogénase », une « diastase d'hydrogénation ». En effet, il est détruit par la chaleur, il se régénère après avoir rempli le rôle d'hydrogénateur.

A la suite des travaux de Heffter, qui montra que la cystéine donnait naissance, par action du soufre à 40°, à de l'hydrogène sulfuré et à de la cystine, il devenait évident que le philothion doit ses propriétés à la présence du groupe cystéinique, et que c'est l'hydrogène du groupe SH qui agit sur le soufre pour donner de l'hydrogène sulfuré. Il affirma donc que l'hydrogénation du soufre ne pro-

(1) Il résulte, des recherches du professeur Achard, que les variations de la gultathionémie sont liées au nombre d'hématies.

venait pas d'une action diastasique (Pailhade, en 1923, confirma cette manière de voir).

Dans des communications récentes à la Société de Chimie biologie (1928-1929), de Rey-Pailhade (114, 115, 116), désigne sous le nom de *Philothéion*, la « cellule vivante qui, contenant du *glutathéion* et autres corps analogues, donne de l'hydrogène sulfuré avec le soufre » (1).

Le mot philothion désigne maintenant le dérivé du philothéion contenant de la cystine.

Il représente le philothion par la formule R.SH, et le philothéion, qui est un disulfure, par R.S—S.R : R étant un radical complexe.

Il arrive à classer les dérivés sulfurés en 2 groupes.

1° Tissus donnant de l'hydrogène sulfuré à 40° avec addition de soufre :

$$2\ R.SH + S = H^2S + R—S—SR.$$

2° Tissus donnant de l'hydrogène sulfuré à 100° sans addition de soufre :

$$2\ RSH = H^2\ S + R.S.R.\ (monosulfure).$$

Il constate ainsi que l'H philotéionique est très labile et a une affinité spéciale pour le soufre.

Répartition du philothion dans le règne animal et végétal. — Le philothion est très répandu tant dans le règne animal que végétal.

Nous allons citer, d'après Estrade (38). En dosant les quantités d'hydrogène sulfuré fournies par certains tissus d'animaux, de Rey-Pailhade trouve :

1° Que des poids égaux de divers tissus d'un même animal transforment en hydrogène sulfuré des quantités inégales de soufre.

2° Que la graduation descendante des tissus établie par leur affinité pour le soufre, est la même que la graduation descendante établie par leur affinité pour l'oxygène : Donc, les plus riches organes en philothion sont ceux qui consomment le plus d'oxygène (foie, muscle).

---

(1) Le suffixe « Théion » a l'avantage de désigner des corps ayant, comme la cystéine, le groupement SH dans leur composition.

Le sérum sanguin n'en renferme pas, ainsi que les produits d'excrétion, bile, salive, lait, urine.

Le blanc d'œuf de poule en possède notablement, mais celui d'œuf de cane ou d'oie en est dépourvu (1).

Dans le règne végétal, le philothion se rencontre dans les parties jeunes et actives des plantes qui consomment le plus d'oxygène (graines, cotylédons, pointes d'asperges).

Rôle physiologique du philothion. — Chaque cellule vivante renferme simultanément du philothéion et du philothion.

Le philothéion présente un hydrogène très labile : il est donc donateur d'hydrogène ; le philothion, par contre, accepte l'hydrogène. Il y a ainsi un système réversible :

Philothéion ⇌ Philothion.

Ce système joue un *rôle de défense* dans la cellule :

a) Contre un afflux exagéré d'oxygène ;

b) Contre un dégagement d'hydrogène, qui pourrait se produire dans certains actes fermentatifs ; le philothion fixe cet hydrogène dont l'effet nocif est ainsi annihilé (Estrade) (38).

Conclusion : Relation entre le glutathion et le philothion. — Glutathion et philothion possèdent des propriétés très ressemblantes. Hopkins avait pensé qu'il y avait identité entre les deux corps. Cependant le glutathion n'hydrogène pas le soufre libre.

Pour Blanchetiere, philothion et glutathion représentent deux peptides de complexité différente.

On peut considérer le philothéion comme une « matière protéidique possédant des chaînes de glutathéion ayant un —SH libre (de Rey-Pailhade).

Conclusions générales. — *Le soufre protéique* paraît donc jouer un rôle extrêmement important dans l'intimité des tissus de l'organisme, servant par les phénomènes d'oxydo-réduction, aux échanges cellulaires et d'autre part luttant vraisemblablement, par le groupe SH, à la neutra-

(1) Rappelons que, pour Heffter et Hausmann, l'hydrogène sulfuré libéré du blanc d'œuf serait un processus limité, dû à l'ovalbulmine.

lisation des corps non saturés, doués de propriétés toxiques; il incomberait donc au groupe SH un rôle antitoxique important (Blanchetiere, Lang).

Voyons maintenant les autres formes soufrées de l'organisme :

Le soufre Glyco-Thionique des glandes et des cartilages

L'acide chondroïtine sulfurique fut extrait du cartilage par Mœrner. en 1889. Le tissu cartilagineux traité par des bases ou des acides forts donne un protide et l'acide chondroïtine sulfurique. On le trouve aussi dans le tissu conjonctif et élastique, dans les os, dans la mucine des ligaments et des tendons. Sa présence dans tous ces tissus montrerait l'importance du Soufre dans la croissance normale (Lœper), et, nous le pensons, dans la pathologie articulaire.

Il est normalement excrété dans l'urine (Mœrner, Dresel), son taux quotidien est de 0 gr. 08 à 0 gr 09 (Pons) (1), mais peut diminuer dans certaines conditions pathologiques. Hansen l'a trouvé dans la substance amyloïde.

En cas d'amylose rénale, l'albuminurie est précédée par une augmentation du taux d'acide chondroïtine sulfurique dans l'urine (Dietl).

Levene et Lopez-Suarez isolèrent de l'estomac de porc un acide mucoitine-sulfurique, analogue à l'acide chondroïtine-sulfurique. Ils en ont décrit deux types, différant par la solubilité de leurs sels de baryum.

Composition. — Schmiedeberg (1891), considéra l'acide chondroïtine sulfurique comme un sulfate éthéré, dans lequel l'acide sulfurique est uni avec une substance organique, la *chondroïtine,* substance non réduite qu'il transforma en une substance réduite, la *chondrosine.* Il décomposa celle-ci, après traitement par la baryte, en glycosamine et acide glycuronique.

---

(1) Pons a mis au point les méthodes d'analyse quantitative et qualitative de l'acide chondroïtine-sulfurique. (Arch. int. de physiol. 1909 ; Repert. pharm. 1910.)

Il proposa la formule suivante de l'acide chondroïtine sulfurique :

$$CO.\ CO.\ CH^2.\ CO.\ CH^2\ CO.\ CH^3$$
$$CH.\ N.\ CH.\ (CHOH)^4\ COOH$$
$$(CHOH)^3$$
$$CH^2.O.S\ O^2OH$$

Kondo (1910), proposa la formule empirique :

$$C^{15}\ H^{27}O^{16}NS.$$

Sa composition élémentaire est:

Carbone : 38,48 p. % ; Hydrogène : 4,84 p. % ; Azote : 2,49 p. % ; Oxygène : 48,46 p. % ; Soufre : 5,71 p. %.

Origine. — Pour Schmiedeberg, l'acide chondroïtine sulfurique proviendrait de la transformation de la matière protéique en collagène, auquel il est uni dans les tissus cartilagineux et osseux.

L'acide Glycothionique

Levene l'isola, en 1900, de la mucine des tendons.

Sa teneur en soufre varie suivant les organes, ainsi :

Dans la rate : 3 p. % de soufre.

Dans le foie : 3,69 p. % de soufre.

Dans la glande mammaire : 2,65 p. % de soufre.

On l'a trouvé aussi dans les reins, le pancréas, les leucocytes. La présence de l'acide glycothionique dans toutes les glandes traduirait l'importance du soufre dans la sécrétion (Lœper) (95). Sa composition chimique est inconnue. Ce serait un acide sulfurique glyco-aminé (Lœper) (95).

Soufre des Pigments

Le soufre tient une importance particulière dans les pigments.

Dans l'hémoglobine, à côté du noyau ferrugineux, il se trouve un noyau soufré fixé sur la globine. Voilà (in Kahn et Goodrige Sulfur Metabolism) (66), la formule empirique de l'hémoglobine, variant suivant les auteurs :

Hémoglobine du Cheval.	$C^{712}\ H^{1130}\ N^{214}\ S^2Fe\ O^{245}$	ZINOFFSKY
— Chien..	$C^{758}\ H^{1203}\ S^3\ Fe\ O^{218}$	JAQUET
— Cheval.	$C^{648}\ H^{1040}\ N^{718}\ S^2Fe\ O^{177}$	JUTT
— Bœuf..	$C^{759}\ H^{1208}\ N^{210}\ S^2Fe\ O^{204}$	GAMGEE

ANALYSE DE L'HEMOGLOBINE
pour 100 de matières

Animal	*Soufre*	*Fer*	*Auteur*
Chien	0,568	0,336	JAQUET
Cheval	0,650	0,470	KOSSEL
Bœuf	0,447	0,400	HUFNER
Porc	0,660	0,430	OTTO
Oie	0,540	0,430	HOPPE-SEYLER
Poule	0,857	0,335	JAQUET

ANALYSE DE L'OXYHEMOGLOBINE
pour 100 de matières

Animal	*Soufre*	*Fer*	*Auteur*
Cheval	0,42	0,38	ABDERHALDEN
Chien	0,57	0,34	JAQUET
Chat	0,62	0,35	ABDERHALDEN

On peut constater, en considérant ces chiffres, que le soufre se trouve dans l'hémoglobine en plus grande quantité que le fer. Les recherches de DEBARRE montrent que le rapport $\frac{\text{Fer}}{\text{Soufre}}$ est constant dans l'hémoglobine pour chaque animal et « il est probable que le rôle du soufre dans ce pigment a autant d'importance que celui du fer ». Bien plus, l'*hémocyanine* des céphalopodes ne contient pas de fer, mais du cuivre, et toujours du soufre en plus grande quantité :

Soufre	*Cuivre*	*Auteurs*
0,64	0,33	GRIFFITH
0,86	0,38	HENZE

La Mélanine : pigment constitutif amino-soufré (LŒPER), contient une forte proportion de soufre : 3 à 10 p. %, d'après les anciennes analyses ; 1,45 à 3 p. % d'après les analyses plus récentes (BORY).

Enfin, le *Pigment surrénalien* contient aussi une forte proportion de soufre : 0,72 p. % (AUFRECHT et DRIESING). Ce pigment est un complexe ferro-amino-soufré (LŒPER).

CHAPITRE IV

Assimilation soufrée

Lematte (76-77) distingue dans l'organisme deux ordres de soufre :

1° *Le soufre statique ou de constitution* qui se retrouve dans les tissus ;

2° Le soufre dynamique ou d'entretien (soufre circulant de Lœper), qui se trouve dans le sang ou la lymphe, et qui est offert aux cellules. Il provient de l'alimentation, où le soufre se trouve sous forme de sulfate et de soufre organique.

Il semble que ce dernier seul, ou soufre neutre, puisse devenir soufre de constitution.

Le soufre minéral ne participe pas à la formation des tissus ; il ne ferait que traverser l'organisme. Le seul soufre utile à l'organisme est donc un soufre non oxydé (Flurin) (43-44).

Le soufre complètement oxydé doit être regardé comme un déchet sans aucun potentiel biotique (Lematte) (76-77).

Nous absorbons, par conséquent dans nos aliments, une certaine quantité de soufre, qui constitue la *ration d'entretien* journalière, nécessaire pour compenser l'élimination soufrée.

Voici quelques chiffres, d'après Neuberg :

Aliments	*Pour 100 parties de cendres anhydride sulfurique*
Lait de vache	2,5
Viande	3,8
Pain blanc	14,5
Pomme de terre	6,5

La majeure partie du soufre se trouve dans la matière protéique sous forme de cystéine-cystine.

Mais ce n'est pas tout le soufre : une partie du soufre protéique, encore imprécise, comprendrait des sulfures organiques, des mercaptans volatils et même des composés soufrés oxygénés (Johnson).

Langstein avait montré que la cystine est un produit de la digestion peptique des protéines. Comment se fait la désintégration des protéines ?

Ingérée et arrivée dans l'estomac, la molécule protéique (1) est désintégrée sous l'influence de la sécrétion gastrique en des molécules plus simples : les albumoses et les peptones.

Mais ce sont des polypeptides de structure encore compliquée. Arrivés dans le duodénum, sous l'action des ferments pancréatiques, ces polypeptides sont scindés en des corps plus simples, des acides aminés, tels que l'alanine, le glycocolle, la tyrosine, le tryptophane, et enfin la cystine,

Que deviennent tous ces amino-acides ?

Certains d'entre eux vont jouer un rôle dans la sulfoconjugaison, car ils vont être désintégrés plus loin sous l'action des bactéries intestinales, en des corps beaucoup plus simples, les phénols.

Le glycocolle va être ramené en partie au foie par la circulation porte, pour être utilisé dans la formation de la bile.

Mais c'est surtout la cystine qui nous intéresse. Sa destinée est très diverse, en effet :

1° Une partie est probablement absorbée directement pour être destinée aux protéines cellulaires ;

2° Une autre partie (30 p. %) va se transformer en taurine, par scission du carboxyle et oxydation.

Cette transformation a probablement lieu dans les premières portions de l'intestin grêle, car plus loin on ne trouve plus de sels biliaires. Cette taurine est donc résorbée et amenée au foie qui va à nouveau l'utiliser.

3° Une autre partie, en passant par la taurine, peut se transformer en acide taurocarbamique :

$$CH^2 — SO^2OH$$
$$CH^2 — NH — CO + NH^2$$

qui se trouve en très petite quantité dans l'urine.

---

(1) La structure moléculaire de la protéine est extrêmement compliquée, à en juger seulement d'après son poids moléculaire qui est de 6.800 environ (A. Gautier.)

4° Enfin, une dernière partie est désintégrée dans le colon, sous l'action des bactéries intestinales, par réduction et scission du carboxyle, en un mélange d'acide carbonique, d'hydrogène sulfuré, d'ammoniaque, mercaptans ethyliques et méthyliques, etc...

Quel est le sort de l'hydrogène sulfuré ?

Il est classique d'affirmer que l'action physiologique du soufre est due à la formation de l'hydrogène sulfuré, qu'un premier stade de formation d'hydrogène sulfuré est biologiquement nécessaire et que c'est à partir de l'hydrogène sulfuré que se créent les dérivés plus complexes (Claude Bernard, de Rey-Pailhade, Duhamel, Piery, Bonnamour, Milhaud, Salbatani, Flurin).

On se basait sur les expériences de Rey-Pailhade, de Heffter, sur le fait que les eaux sulfureuses contiennent généralement leur soufre sous forme d'hydrogène sulfuré ou de sulfures, sur d'autres faits de biologie générale (tel les cas des sulfo-bactéries qui se développent dans les eaux riches en hydrogène sulfuré).

Mais divers auteurs, Lœper en particulier, ont émis l'hypothèse que l'hydrogène sulfuré étant un toxique, « notre organisme l'élimine sans le fixer ».

Pour Lœper donc, une partie de l'hydrogène sulfuré formée dans l'intestin se résorbe, car on n'en trouve que des traces dans les gaz intestinaux et presque point dans les fèces ; on en trouve, par contre, en minime quantité dans le sang.

Une autre partie se combine à l'ammoniaque, ou forme avec le méthane et l'éthane les mercaptans méthyliques (CH^3 SH) et éthyliques (CH^3 CH^2 SH), qui sont éliminés par le rectum ou après absorption, par l'urine.

Enfin, l'hydrogène sulfuré, en se combinant avec une base métallique ou autre, atténue sa toxicité et forme des composés soufrés (aminés) assimilables, qui doivent leur activité, non pas à l'hydrogène sulfuré, mais au sulfhydrile SH attaché au groupement aminé, facteur indispensable de la Thiopexie.

En conclusion, que ce soit par l'intermédiaire de l'hydrogène sulfuré ou du groupe SH que le groupe doit son activité, nous sommes réduits, jusqu'à nouvel ordre, à des hypothèses.

De toute façon, une partie du soufre provenant de la désintégration des albumines alimentaires, va probablement se fixer dans les tissus pour la constitution cellulaire, une autre subira, avant de s'éliminer, une série d'oxydations successives, dont le siège est principalement le foie.

La Thiopexie

« C'est le plus haut degré de l'assimilation du soufre représenté par la fixation du soufre dans les tissus, que Lœper et ses collaborateurs ont étudié sous ce nom. » (Lœper et Bory) (95).

Il y a deux moyens pour l'apprécier :

1° L'analyse de la teneur en soufre de l'organe; une quantité élevée de soufre, par comparaison à un autre organe, faisant présumer le rôle de cet organe dans le métabolisme ;

2° La mesure de la teneur en soufre du sang qui entre dans l'organe et en sort.

Ces procédés ne sont naturellement applicables qu'à l'expérimentation.

Le soufre sanguin

En clinique, il serait très intéressant de mesurer le soufre sanguin, la « thiémie » de Lœper, c'est-à-dire la richesse en soufre du milieu sanguin.

Les travaux de Lœper et de ses collaborateurs ont ouvert de larges horizons et ont jeté une lumière nouvelle sur les maladies depuis que ce nouveau procédé a pu être appliqué à la clinique. « Certes, écrivent Lœper et Boryl (1), l'élimination soufrée par les urines et sa mesure pouvaient paraître suffisantes à connaître pour les nécessités de la clinique; de fait,les dosages de soufre urinaire sont souvent suffisants pour apprécier, par comparaison avec les

(1) Le soufre en biologie et en thérapeutique page 47.

autres points de l'analyse, le fonctionnement général de l'organisme. Cependant, en dehors de tout l'intérêt scientifique apporté par cette notion nouvelle de la Thiémie, il paraît au moins aussi utile cliniquement de connaître ce qui est éliminé, que ce qui demeure pour le soufre comme pour l'urée ; les chlorures, le sucre, l'acide oxalique ; un trouble du fonctionnement rénal, peut modifier le taux de l'élimination et nous laisser ignorer ce qui se passe dans le milieu circulant, c'est-à-dire au fond et dans l'intimité de nos tissus. »

« La thiémie doit donc être étudiée au même titre que l'azotémie, la chlorurémie, la glycémie, l'uricémie, l'oxalémie, la calcémie, la cholestérinémie. »

« Aussi bien que les variations des autres produits, celles du soufre peuvent traduire des troubles d'absorption, de transformation, de rétention, de fixation ; troubles parfois autonomes et isolés, beaucoup plus souvent contingents et parallèles à d'autres troubles de la nutrition. »

Il faut donc reconnaître à Lœper et à ses collaborateurs le réel mérite d'avoir montré l'intérêt du dosage du soufre sanguin dans les divers cas pathologiques.

Schmidt (1850) avait déjà noté dans ses analyses sur le sérum sanguin de l'homme, une teneur en anhydride sulfurique de 0 gr. 10 à 0 gr 13 pour 1000.

Piettre et Viala analysèrent (1920) le sérum sanguin du cheval et trouvèrent les chiffres suivants :

Pour la sérine. — Carbone : 50,71 p. % ; Hydrogène : 6,47 p. % ; Azote ; 15,10 p. % ; Phosphore : traces ; Soufre : 2,5 p. % ; Chaux : 0,33 p. %.

Pour la globuline. — Carbone : 49,90 p. % ; Hydrogène : 6,31 p. % ; Azote : 14,30 p. % ; Anhydride phosphorique : 0,13 p. % ; Soufre : 0,82 p. % ; Chaux : moins de 0,1 p. %.

Le soufre s'y trouve donc en quantité importante.

Browinski (1924) trouva dans le sérum de cheval 0,45 de soufre total exprimé en anhydride sulfurique, dont 0,25 de soufre oxydé et 0,20 de soufre neutre.

Pour le sang humain, les résultats diffèrent considérablement suivant les méthodes de dosage.

Nous devons les séparer en deux catégories : les résultats obtenus par la méthode néphélémétrique et ceux obtenus par la méthode de Gauvin et Skarzynski à la benzidine, que nous avons utilisée.

La méthode néphélémétrique repose sur l'appréciation de la densité optique d'une suspension de sulfate de baryte, suspension obtenue en ajoutant au milieu à examiner amené au pH voulu, une certaine proportion de gélatine. On compare l'opacité de cette suspension avec celle des solutions d'acide sulfurique, à l'aide du colorimètre-néphélémètre de Baudouin et Benard, à défaut du photomètre de Vernes (R. Even (37). Cette méthode présente à côté d'avantages indéniables , à savoir : une désalbumination complète et plus facile, surtout l'utilisation d'une petite quantité de sérum et la rapidité d'exécution, de sérieux inconvénients : inconstance des résultats, difficulté d'obtenir des suspensions colloidales parfaites et nécessité d'un appareil spécial et très coûteux.

En somme, cette méthode n'est pas encore au point. Aussi lui avons-nous préféré la classique méthode à la benzidine, perfectionnée par Lœper et Lesure.

Voici les résultats obtenus par les différents auteurs ayant utilisé la méthode néphélémétrique de Denis et Mlle Reed, qu'ils ont plus ou moins modifiée :

Soufre total non protéique du sérum sanguin :

Denis et Mlle Reed, A. E. Kœlher trouvent 4 à 5,7 milligr. pour 100 cm3 de sérum.

Meyer-Bisch et Heubner ont obtenu des valeurs variant de 3 à 4,9 milligr. p. % de SO^4.

Kahn et Postmontier ont trouvé 0,6 à 1 milligr. de soufre p. %.

Dezani et Colombino : 0,5 à 1,4 milligr. p. % de soufre.

Chatron (1930 trouve 3,2 à 5,6 milligr. de soufre p. %.

Enfin Even (1932) trouve 8 milligr. p. %.

Pour le soufre oxydé total :

Denis et Mlle Reed, Kœlher ont trouvé 1,5 à 3 mgr.p. %

Chatron : 2 à 4 milligr. p. %.

Even : 5 milligr. p. %.

Le cœfficient sulfatémique $\frac{SO}{ST}$ dont nous parlerons un peu plus loin, variera par conséquent :

Pour Denis et Mlle Reed	45 à 51 p. %
Pour Kœlher	57 p. %
Pour Chaton	80 p. % environ
Pour Even	62 p. %

Lœper, Lesure et Dunez ayant dosé le soufre par la méthode benzidinique ont trouvé que le soufre total varie chez les sujets normaux de 0 gr. 07 à 0 gr. 10 pour 1000. Du soufre total, 80 p. % est sous forme de soufre oxydé et 20 p. % de soufre neutre. Les sulfo-conjugués n'existent qu'à l'état de traces dans le sérum normal. Le rapport sulfatémique $\frac{SO}{ST}$ serait donc de 80 p. % en moyenne, et il est proportionnel au rapport sulfaturique, comme nous le verrons plus loin. On peut établir à sa place le rapport SN/ST qui est normalement aux environs de 20 p. %. Les deux rapports représentent également le cœfficient d'oxydation. Nous avons préféré le deuxième rapport à cause de l'importance du soufre neutre.

Nous ne nous sommes pas occupé du rapport $\frac{N}{S}$ de de l'azote total du soufre total. Il est de 3/4 ou 4/1 (dans l'urine il est de 14/1) et varie peu, aussi bien à l'état normal qu'à l'état pathologique.

L'alimentation carnée, la grossesse, augmentent le soufre sanguin (0,12 à 0,16), le jeûne, par contre, de même que le régime lacté ou hydrique, le diminuent.

Les variations pathologiques, que nous étudierons ultérieurement, sont intéressantes surtout dans les cas où il y a altération des fonctions de trois glandes : le foie, les capsules surrénales et le pancréas, qui jouent un rôle particulièrement important dans le métabolisme du soufre.

Le soufre du foie

Nous allons étudier dans ce chapitre, d'une part le

soufre de la *glande hépatique*, d'autre part le soufre biliaire (1).

I

Le foie est le siège de phénomènes extrêmement importants concernant le métabolisme du soufre. Le soufre hépatique constitue une des étapes, la plus importante peut-être, de ses transformations dans l'organisme.

Le soufre provenant de la désintégration des protéines, exogènes ou endogènes, arrivant au foie, est retenu, fixé, e talors une partie est *oxydée* et transformée en acide sulfurique, qui aussitôt est *conjugué* ou saturé par des bases et des corps phénoliques, pour former des éthers ; une moindre partie est transformée en taurine et éliminée par la bile.

Il ressort de ceci que quatre fonctions capitales sont dévolues au foie :

1° *Fonction Thiopexique*, sur laquelle a surtout insisté Lœper, et qui est prouvée :

a) *par la haute teneur en soufre du foie*, comme on peut voir d'après ce tableau :

	Soufre en anhydride sulfurique pour 100	*Auteurs*
Homme	0.90	OIDTMANN (1858)
Homme	0.96	H. SCHULTZ
Homme	0.92	HUGOUNENOQ
Homme	0.92	LŒPER et LESURE
Chien	1.15	CAMPANACCI
Rat	0.73	LURIE

b) surtout par la teneur moindre en soufre dans la veine sus-hépatique par rapport à la veine porte, le foie en ayant retenu une partie.

(1) Nous pensons qu'on ne doit pas considérer la taurine comme une substance excrétée inutilisable, prête à être éliminée de l'organisme, car elle est, pour sa plus grande partie, reprise et utilisée par le foie. Elle est seulement un étape du métabolisme du soufre.

Ainsi, dans une analyse déjà ancienne, de Drosdoff (1877) on voit :

	Dans la veine porte	*Dans la veine sus-hépatique*
SO^4	0.007	0.005
SO^4K^2	0.013	0.009

Lœper, Decourt, Garcin et Tonnet ont trouvé. chez le chien, dans la veine porte, 0,34 de soufre total et dans la veine sus-hépatique 0,26 pour 100.

Cette fonction thiopexique du foie va d'ailleurs de pair avec la fonction protéopexique (Lœper).

2° *La fonction thiooxydante du foie* a pour effet la transformation du soufre par des processus d'oxydation successifs, en acide sulfurique et sulfates.

On a constaté une plus grande proportion de soufre oxydé dans la veine sus-hépatique que dans la veine porte.

Rappelons d'autre part la haute teneur du foie en glutathion, qui vient, d'après Blanchetiere et Brunet, tout de suite après celle de la surrénale, et on sait quel rôle ce composé soufré joue dans les oxydo-réductions.

Il y a d'ailleurs vraisemblablement dans le foie une fonction thioréductrice parallèle ou alternant avec la thiooxydation (Lœper).

3° *La Sulfoconjugaison* est une des fonctions les plus importantes du foie, et le soufre apparaît ici comme « le principal artisan du rôle antitoxique de cet organe ». (Lœper).

L'acide sulfurique, dernière étape de l'oxydation du soufre, se combine avec les phénols, les indols, les scatols, corps toxiques provenant de la décomposition de certains acides aminés dans l'intestin, pour former des éthers aromatiques (phényl, indoxyl, scatoxylsulfates), dont nous verrons les intérêts à propos du soufre urinaire.

4° *Le soufre biliaire.* — On sait que, dans la composition de la bile, entrent 2 sels alcalins : le glycocholate et le taurocholate de soude, des acides glycocholique ($C^{26}H^{43}NO^6$) et taurocholique ($C^{26}H^{45}NSO^7$).

Dans la bile humaine, le premier est en plus grande quantité : 6 gr. 86 contre 2 gr. 18 seulement de taurocholate. Il n'empêche que celui-ci soit de beaucoup plus important, car, si on le recherche dans la série animale, on constate qu'il n'y a pas de bile sans soufre, et que, par contre, on en trouve (telle la bile du chien) qui ne contient que du taurocholate seul (Flurin).

Voilà, d'après Hammarsten (in Kahn et Goodrige), la teneur en soufre de la *bile cristallisée* dans la série animale:

	Soufre p. % (dans sels biliaires insol ; dans éther)	*Soufre p. % dans bile desséchée, sol dans alcool*
Chien	6.34	3.86 à 4.21
Renard	5.96	—
Ours	5.84	—
Mouton	5.71	—
Poisson	5.55 à 5.99	—
Loup	5.03	—
Veau	4.88	—
Bœuf	3.58	3.43
Homme	0.85 à 2.99	0.85 à 1.30

On voit que la bile humaine contient relativement peu de soufre.

Les acides biliaires résultent de la combinaison d'un même acide, l'acide cholalique ($C^{24}H^{40}O^5$) avec des aminoacides : le glycocolle et la taurine.

On obtient l'acide cholalique et la taurine par ébullition de l'acide taurocholique avec un alcali :

$$C^{26}H^{45}N\,SO^7 + H^2O = C^{24}\,H^{40}O^5 + C^2\,H^7\,N\,SO^3$$

La taurine ou acide aminoéthylsulfonique est une substance cristallisée, soluble dans l'eau, presque insoluble dans l'alcool.

Quelle est l'origine de la taurine ?

On trouve parmi les produits d'hydrolyse des matières protéiques, le glycocolle ; la taurine ne s'y trouve pas (Arthus) (8). Par contre, on y trouve la cystine. Il est donc vraisemblable que ce soit le foie qui fabrique de la taurine aux dépens de la cystine.

Friedmann a montré *in vitro*, que la taurine dérive de la cystéine : celle-ci est transformée par des agents oxydants (brome) en acide cystéinique, qui, par perte d'acide carbonique, donne de la taurine :

CH^2 SH		$CH^2 — SO^3H$		$CH^2 — SO^3$ H
$CH.NH^2$ +	O^3	$CH.NH^2$	CO^2	$CH^2.NH^2$
COOH		COOH		
Cystéine		Ac. cystéinique		Taurine

Bergmann a donné une démonstration expérimentale de ces transformations. En faisant ingérer à des chiens, pourvus d'une fistule biliaire, de la cystine et de l'acide cholalique, il obtint une production abondante d'acide taurocholique.

Mitchell et Wohlgemuth ont confirmé par leurs expériences l'origine cystinique de la taurine. Mitchell montra que la taurine peut remplacer la cystine dans un régime carencé en ce corps.

Si l'on fait ingérer de la taurine à des lapins, le soufre se retrouve dans l'urine à l'état de sulfates et d'hyposulfites. Chez l'homme et chez le chien, la taurine ingérée passe dans l'urine en nature ou à l'état substituée, l'*acide* taurocarbamique :

$$CH^2 — SO^3 H$$
$$CH^2 — NH.CO.NH^2$$

Lœper déduit de ces expériences « qu'il est possible que la fabrication de la taurine par le foie ait quelque rapport avec celle de l'urée. »

Chez les cystinuriques, le foie ayant perdu la propriété d'oxyder la cystine en taurine, on trouve la cystine dans l'urine.

Quel est le sort de la taurine excrétée par le foie ?

Contenue dans la bile, elle passe dans l'intestin où elle prend part à la digestion des graisses. Elle ne s'élimine pas dans les fèces, ni dans les urines, où on n'en trouve que des traces infimes.

Il est donc probable qu'après utilisation, la plus grande partie soit absorbée par la muqueuse intestinale et ramenée au foie.

Le soufre des surrénales

Le soufre dans les surrénales est à considérer, non seulement au point de vue du soufre organique, mais aussi et surtout au point de vue glutathion.

Les travaux déjà anciens (1910) de Aufrecht et Driesing, font voir l'importance des surrénales dans le métabolisme du soufre.

Ces auteurs considéraient ces glandes comme les organes régulateurs du métabolisme soufré du corps animal. Les surrénales sont riches en soufre tout comme la thyroïde est riche en iode, l'hypophyse en phosphore, la rate en fer et le thymus en arsenic, et, les cheveux exceptés, le soufre s'y trouve en la plus grosse quantité. Ces auteurs avaient trouvé, pour 100 parties de glande : 76,27 d'eau, 22,45 de matière organique et 1,28 de cendres. Sur 23 gr. 73 de substance desséchée, ils trouvèrent 2 gr. 75 d'azote, 0 gr. 67 de phosphore et 0 gr. 87 de soufre, soit une proportion de 3,66 p. %. Cette proportion paraît exagérée en égard à des recherches plus récentes de Lœper et Lesure (90), qui n'ont trouvé que 0 gr. 80 à 1 gr. 10 en anhydride sulfurique dans la surrénale de mouton ; de Campanacci (1) (20) qui en a trouvé 0.95 chez le chien et de Mark Lurie qui constate une teneur moyenne en soufre total de 1.52 p. % chez le rat.

A quoi tient cette haute teneur en soufre :

Lœper a montré par l'expérimentation que la surrénale fixe du soufre et que cette thiopexie porte presque exclusivement sur le soufre neutre.

Opérant sur des chiens, il trouva que l'artère surrénalienne est beaucoup plus riche en soufre que la veine ; que la proportion de soufre oxydé est plus grande dans l'artère (26 p. %) que dans la veine (33 p. %). Cette différence est une preuve de la soustraction au sang de soufre neutre, et est en accord avec les résultats des analyses de Lœper, Lesure et Tonnet, qui ont trouvé :

---

(1) Pour cet auteur, les surrénales sont 5 fois plus riches en soufre que le rein, mais moins riches que le foie et surtout le pancréas.

Sur 1000 parties de surrénales

	Soufre total	*Soufre oxydé*	*Soufre neutre*
Partie corticale	8.2	0.60	7.60
Partie médullaire	11.4	0.65	10.75

On voit d'après ces chiffres, outre la teneur presque exclusive en soufre neutre, une répartition plus grande dans la couche médullaire.

Les surrénales fixent une partie du soufre introduit dans l'organisme, quelle que soit la forme ou la voie par laquelle est introduit ce soufre. Lœper, Garcin et Lesure ont obtenu un accroissement de la teneur en soufre de la surrénale par injection de soufre, de sang ou d'albumine.

M. Lurie, à la suite d'onctions répétées de soufre, trouva dans les surrénales une augmentation de 100 à 150 p. % de soufre et Foldes obtint, en plus une augmentation des surrénales.

D'après Aufrecht et Driesing, la substance colorée en jaune de la surrénale est la réserve soufrée du sang et des tissus.

La surrénale fixe une grande partie du soufre sous forme de pigment. Les pigments surrénaliens sont un complexe ferro-amino-soufré lipoidique ; une partie provient vraisemblablement des déchets de l'hémolyse ; une autre peut provenir de la protéolyse des tissus et du soufre circulant (Lœper).

Aufrecht et Driesing ont trouvé pour 100 parties de pigment, extrait par l'éther et l'alcool :

Carbone	67.58
Hydrogène	11.60
Azote	1.25
Oxygène	18.43
Phosphore	0.36
Soufre	0.72

etdans les cendres 0.032 p. % de fer. Pour Lœper, les mélanodermies seraient en rapport étroit avec cette fixation de pigments par la surrénale.

L'altération expérimentale ou pathologique des surrénales laisse en circulation le soufre neutre et les pigments, ce qui expliquerait pour Lœper, l'hyperthiemie et la mélanodermie dans la maladie d'Addison.

Le glutathion des surrénales a été particulièrement étudié par Blanchetiere et Binet (18). Ces auteurs ont trouvé que ces glandes sont les plus riches en glutathion de toute l'économie. Ils ont trouvé chez le chien, pour 100 gr. de tissu frais, 482 milligr. de glutathion contre 310 milligr. pour le foie et 73 pour le muscle.

Houssay et Mazocco ont trouvé, chez le rat, des chiffres encore plus élevés : pour 100 gr. de tissu, 1.200 milligr. dans la surrénale, de 166 à 203 milligr. pour le foie et 29 à 41 milligr. pour le muscle.

On a constaté, par la réaction au nitroprussiate, que la corticosurrénale est beaucoup plus riche en glutathion que la médullosurrénale (Binet et Giroud).

Les surrénales fixent du glutathion, comme le montre la teneur particulièrement riche en ce tripeptide du sang veineux surrénal.

Enfin, Blanchetiere, Binet et Arnaudet (18) ont démontré que les surrénales faisaient la synthèse du glutathion. En perfusant les surrénales du chien avec du sang additionné d'acide glutamique et de cystine, ils déterminent une augmentation du glutathion dans le liquide de sortie et dans le tissu surrénal lui-même. Ces mêmes auteurs ont, d'autre part, constaté que le taux du glutathion monte dans les capsules surrénales sous l'influence de la gravidité.

Conclusion. — On voit donc le rôle important que jouent les surrénales dans le métabolisme du soufre. Elles constituent une véritable réserve de soufre ; elles fixent le soufre circulant et le transforment en soufre neutre qui est certainement assimilé sous cette forme par les tissus.

C'est vraisemblablement aussi dans la glande surrénale que se forme la plus grande partie de glutathion qui est répandu dans tout l'organisme.

Le soufre du Pancréas

Grossmann (1899) donne les chiffres suivants du soufre en anhydride sulfurique pour 100 gr. de glande fraîche :

Pancréas de vache ..... 0 gr. 002
— de femme ..... 0 gr. 107

Lunning (1898) trouve dans le pancréas de l'homme 0 gr. 002 de soufre en anhydride sulfurique (soit 0.40 p. %).

Juchter (1912) trouve chez l'adulte pour 100 parties de substances fraîches, 0.17 de soufre en anhydride sulfurique.

Les résultats de Campanacci (20) sont très supérieurs à ceux des auteurs cités. Il trouva dans le pancréas du chien, pour 100 gr. de substance desséchée, une teneur moyenne en soufre exprimé en anhydride sulfurique de 1.96. Cet auteur conclut que le pancréas est le tissu le plus riche en soufre.

D'après cet auteur, il y a de l'hypothiémie chez le chien dépancréatomisé et chez le diabétique, avec augmentation du soufre neutre. Nous verrons l'importance de ces résultats à propos du diabète.

Parallèlement, on note dans le pancréas une teneur élevée en glutathion (217 milligr. pour cent, d'après Blanchetiere), et une hypoglutathionémie dans le diabète humain ou expérimental (Campanacci).

L'insuline, le produit de sécrétion interne du pancréas renferme une quantité appréciable de soufre.

Abel, Ceiling, Alles et Raymond (1) sont arrivés à séparer de l'insuline une fraction soufrée et d'après eux, l'activité hypoglycémique de l'insuline serait sensiblement proportionnelle à sa teneur en soufre labile.

Scott, d'autre part, analysant l'insuline très pure, trouva une importante quantité de soufre sous forme de cystine (0.55 p. % d'azote, celui-ci étant dans la proportion de 14 p. %) dans l'insuline.

Boivin a trouvé aussi dans l'insuline une quantité appréciable de soufre labile, détachable sous forme d'hydrogène sulfuré par l'action des alcalis à froid.

L'insuline serait donc un principe sulfuré dont la molécule soufre est très instable (Oliviero) (107).

Mais on ne peut point affirmer que le groupe soufré labile soit l'élément actif de l'insuline (Brand et Sandberg). Blatherwick et Bischoff affirment même qu'il n'y a aucune relation entre le soufre et l'activité physiologique de l'insuline.

D'autre part, Campanacci a toujours trouvé dans les diverses insulines du commerce et dans la poudre des ilots de Langerhans, une certaine quantité de glutathion Et cet auteur a obtenu une augmentation de la gluthionémie chez les diabétiques par l'injection de soufre aussi bien que par l'injection d'insuline.

CHAPITRE V

DESASSIMILATION SOUFREE

Le soufre urinaire

Les divers constituants du soufre urinaire peuvent être groupés de la manière suivante (Derrien et Fontes) (33) :

A) Composés sulfurés renfermant l'ion SO^4, c'est le *soufre acide* de Salkowski ou le *soufre complètement oxydé* de Lépine et Guérin.

B) Composés sulfurés ne renfermant pas l'ion SO^4, c'est le *soufre neutre* de Salkowski ou soufre incomplètement oxydé de Lépine et Guérin.

Le premier groupe comprend :

1° *Les sulfates minéraux,* provenant de l'union de l'acide sulfurique avec une base minérale ;

2° *Les sulfates conjugués aromatiques* ou éthéro-sulfates ou sulfoconjugués ou phénylsulfates), provenant de l'union de l'acide sulfurique avec les phénols.

Le deuxième groupe renferme des produits divers, pour la plupart mal connus, soit *minéraux,* combinaison du soufre oxydé avec une base minérale, soit organiques, qui sont : les *sulfocyanates,* les acides oxyprotéiques, la cystine, la taurine, des composés volatils (Flurjn) (44).

L'élimination soufrée quotidienne

Le total du soufre urinaire excrété varie, suivant les auteurs, de 1 gr. 50 à 3 gr. 50 de soufre total exprimé en anhydride sulfurique :

Auteurs	*SO^3 en gr.*
GRUNER	1.50 à 2.37
KRAUSE	1.34 à 2.15
CLARE	1.86 à 2.97
SICK	2.20 à 3.11
FURBRINGER	1.50 à 2.33
NEUBAUER	1.90 à 3.21
YVON et MICHEL	3 gr.
FOLIN	3.11 à 3.75

Variations physiologiques

L'élimination du soufre urinaire est soumise à certains facteurs :

Le régime alimentaire, le travail, l'âge, font varier non seulement la quantité de soufre total, mais aussi chaque fraction sulfurée de l'urine.

Le travail musculaire, la marche font augmenter le soufre total.

Chez les enfants, l'excrétion du soufre total varie dans des limites larges suivant la décomposition des protéines (Freund).

Voilà un tableau extrait de Kahn et Goodridge (66) sur l'excrétion du soufre chez l'enfant :

Auteurs	*Age*	*SO^3 dans 100 c.c. urine. gr,*	*Soufre total en 24 h. gr.*	*Soufre par 1 kg de poids gr.*
HECKER	3 à 8 jours ..	0.15		
»	8 à 17 jours .	0.31	0.024	0.008
ULTZMANN	5 semaines ..	0.12	0.036	0.0087
MOSLER	6 ans			0.080
MOSLER	11 ans			0.044

Chez les enfants de 4 à 7 ans, la teneur en soufre augmente avec l'âge et se rapproche de celle de l'adulte (Gallo de Tomassi).

Quantité et origine des différentes variétés de fractions soufrées

Folin (48), ayant soumis plusieurs sujets normaux à un régime mixte constant, a trouvé les résultats qu'on peut voir dans le tableau suivant :

				Pour 100 du soufre total			
	Soufre total en SO^3	*Soufre des sulfates*	*Sulfo éthers*	*Soufre neutre*	*Soufre des sulfates*	*Sulfo éthers*	*Soufre neutre*
Minimum ..	3.11	2.67	0.19	0.13	84.7	5.5	4.1
Maximum ..	3.73	3.25	0.25	0.19	89.6	8.0	6.1
Moyenne ...	3.31	2.92	0.22	0.17	87.8	6.8	5.1

A) *Soufre complètement oxydé* représente la majeure partie du soufre éliminé (les 3/4 environ pour Lœper, les 4/5 pour Achard), dont 9/10 de sulfates minéraux et 1/10 de sulfo-éthers.

B) Les *sulfates* minéraux, où l'acide sulfurique est uni à une base minérale (potassium, sodium, calcium et magnésium), proviennent de l'alimentation et pour la plus grande part du soufre des albumines désintégrées, que celles-ci soient d'origine exogène ou endogène. Leur taux présente donc des variations considérables. Leur quantité varie avec la nature des aliments ingérés.

Les *sulfo-conjugués* comprennent :

Le phénylsulfate de sodium : $SO^2 \begin{matrix} O.C^6H^5 \\ O.Na \end{matrix}$

Les indoxylsulfates ;

Les crésyl sulfates;

Les scatoxyls.

C'est une des formes d'élimination par conjugaison (1), dont le siège est le foie, des produits formés sous l'action des fermentations à partir des acides aminés : tyrosine, tryptophane, etc., à savoir le phénol et les substances phénoliques : indol, crésol, scatol.

Quantité. — Les sulfo-conjugués éliminés en 24 heures par un adulte varient de 0 gr. 10 à 0 gr. 25 exprimés en anhydride sulfurique.

(1) Les autres formes d'élimination par conjugaison étant la glycurono-conjugaison et la glycollo-conjugaison (Devrien et Fontes) (33).

Ce chiffre peut augmenter par le régime carné (Bunge), l'hypochlorhydrie, la constipation (Barr).

Il diminue par le régime végétarien ou lacté, par la diarrhée, par l'hyperchlorhydrie (Metchnikoff et Tissier), par l'usage d'acide lactique ; Gaillard et Fournier, avec les ferments lactiques ont obtenu une baisse des sulfo-éthers urinaires.

A la suite de ces travaux et de ceux de Salkowski, de Combes, de Baumann, on a pendant longtemps cru trouver dans la mesure des sulfo-éthers un moyen d'apprécier les putréfactions intestinales. On a ainsi établi différents rapports :

$$\frac{\text{Soufre conjugué}}{\text{Soufre total}}$$

ou le rapport de Baumann :

$$\frac{\text{Acide sulfurique total}}{\text{Acide sulfurique des sulfo-éthers}}$$

Amann avait trouvé que chez un sujet normal il y a une proportion directe entre la quantité de sulfates éthérés et l'azote total. Le cœfficient d'Amann $\frac{\text{sulfo-éthers} \times 100}{\text{azote total}}$ varie de 1,4 à 1,5.

Mais : déjà Stern (1892) avait montré que l'excrétion des sulfo-éthers n'était pas proportionnelle à l'intensité de la putréfaction intestinale, mais au pouvoir d'absorption qui varie suivant les individus.

Magrangeas, à sa suite, constatait que « la constipation ne paraît avoir aucune influence directe sur l'élimination des sulfo-éthers » et pensait que leur diminution dans la diarrhée était due à une baisse de la capacité d'absorption de l'intestin.

L'augmentation des sulfo-éthers urinaires, peut d'ailleurs provenir de la putréfaction qui a lieu dans les foyers de gangrène ou d'abcès, dans les bronchites fétides, etc...

D'autre part, les phénols provenant des putréfactions intestinales sont en grande partie éliminées par les fèces.

On a aussi voulu prendre comme test, un seul, des pro-

duits résultant des putréfactions intestinales, l'*indoxylsulfate* ou l'*indoxyle urinaire* (Maillard). Mais là aussi de graves inconvénients surgissent :

L'indol ne serait éliminé dans l'urine qu'en petite quantité (Ellinger et Wanga) ; il serait retenu par le rein, surtout dans certains cas pathologiques. On peut donc conclure, avec Labbé et Vitry, que l'étude des sulfo-éthers, qu'ils soient pris en groupe ou isolés, n'a, dans l'état actuel de nos connaissances aucune valeur clinique (H. Flurin et A. Mathieu de Fossey) (45).

Le soufre neutre ou *soufre incomplètement oxydé,* représente 14 à 25 p. % de soufre total.

Voici un tableau représentant, suivant les différents auteurs, le taux du soufre neutre par rapport au soufre total :

SALKOWSKI	16.3 p. %
HEFFTER	25.4 p. %
STADHAGEN	14 p. %
LEPINE	20 p. %
VAN DEN WELDEN	17.5 p. %

Variations physiologiques. — Le taux du soufre neutre varie suivant l'âge et le sexe : Padoa, Guitaro, ont trouvé :

Chez l'enfant de 9 à 11 ans ..	17.2 p. %
Chez l'homme adulte	19.4 p. %
Chez la femme adulte	21.1 p. %

Il varie avec l'alimentation ; Heffter obtint avec un régime carné 26,9 p. % de soufre neutre et avec un régime de pain 33.1 p. %. Il augmente donc avec une alimentation riche en albuminoïdes.

Il augmente aussi pendant l'inanition et cette élévation est aussi bien relative qu'absolue (Munk), ce qui prouve que pendant le jeune prolongé, l'organisme consomme les albuminoïdes des tissus (Voit).

Le soufre neutre comprend des corps plus ou moins bien définis, que nous préférons grouper dans la classification déjà ancienne de Lépine :

Un groupe facilement oxydable par le brome, comprenant la cystine, les sulfocyanates, les thiosulfates, un

groupe difficilement oxydable, comprenant la taurine, l'acide tauro-carbamique.

a) *Le groupe facilement oxydable,* comprend des corps soufrés qui se trouvent en très petite quantité dans l'urine normale, mais qui peuvent s'accroître dans certains cas pathologiques :

La cystine est à l'état de traces.

Les sulfocyanates, qui se trouvent normalement dans la salive, peuvent se trouver aussi dans l'urine. Son origine serait donc exclusivement exogène (Dezani) (36).

L'hydrogène sulfuré se trouve parfois dans l'urine, mais on admet que, dans la plupart des cas, il provient, après émission, de la décomposition urinaire.

Les thiosulfates, trouvés quelquefois dans l'urine seraient dus à une oxydation incomplète des protéines exogènes.

b) *Le groupe soufré difficilement oxydable* est plus intéressant, mais beaucoup de corps de cette fraction sont encore mal connus.

Nous ne faisons que rappeler l'existence de traces de taurine ou d'acide taurocarbamique ; de même, les acides *mercaptoniques,* le mercaptan.

Par contre, *les acides oxyprotéiques* sont beaucoup plus importants. Ils formeraient 98 p. % de soufre neutre, d'après Maufred et Damask. Leur formule empirique est C^{43} H^{32} N^{14} O^{31} S. Leur composition, d'après Brudzynski et P3«1k, est la suivante :

Carbone	39,62 p. %
Hydrogène	5,64 p. %
Azote	18,08 p. %
Soufre	1,12 p. %
Oxygène	35,54 p. %

L'excrétion moyenne en 24 heures chez une personne normale s'élève à moins de 2 p. % de l'azote total éliminé (Brudzynski).

Ils sont très augmentés dans l'urine des carcinomateux, des diabétiques, dans l'empoisonnement par le phosphore,

c'est-à-dire dans tous les cas où il y a une désintégration tissulaire.

Ils augmentent avec le régime carné, et diminuent avec le régime végétarien. Ils représentent donc un fragment important de la molécule protéique, laquelle ne passe par conséquent pas complètement dans sa désintégration, par le stade d'acides aminés ; certains fragments peuvent probablement être attaqués directement par l'oxydation (Flurin et Mathieu de Fossey) (45).

Il y a encore (Dombrowski et Panek) dans l'urine, à côté des acides oxyprotéiques, l'acide antoxyprotéique qui contient 0,61 p. % de soufre, l'acide alloxyprotéique (2.19 p. % de soufre se trouve aux taux de 0.68 p. % de l'azote total ; l'acide uroferrique (Thiele) ; l'acide urotrotéique.

Enfin, il faut en rapprocher l'urochrome qui est la matière colorante jaune de l'urine normale, et qui accompagne certaines fracitons d'acide oxyprotéique.

Sa quantité dans l'urine de 24 heures serait de 0 gr. 388, et il pourrait monter, en cas de pneumonie et de fièvre typhoïde à 1 gr. 05 par 24 heures (Dombrowsky).

Suivant Moritz Weisz, il y aurait, dans certaines conditions morbides, un urochromogène qui donne la diazo-réaction d'Ehrlich et la réaction au permanganate qui porte le nom de l'auteur. Weisz trouva sa réaction positive, en cas de tuberculose pulmonaire, et en tira, suivant le degré d'intensité, un moyen de pronostic.

Beaucoup d'auteurs ont accordé à la réaction de Weisz une grande valeur pronostique ; sa valeur diagnostique est nulle.

On voit donc que la destruction tissulaire cause une augmentation du soufre neutre urinaire.

La signification des différentes variations de soufre urinaire

1° *Soufre total* étant surtout représenté par les sulfates, dont la quantité dépend de la teneur en soufre des albumines alimentaires ingérées, il n'y aurait à tenir compte isolément de son chiffre que si on soumet le sujet à un ré-

gime fixe et constant. D'autre part, il subit les mêmes variations que l'azote total, dont le rapport $\frac{N}{S}$ est constant, et d'après Gruber, est égal à $\frac{14}{1}$ Il ne varie guère à l'état de jeûne ni dans les maladies.

2° *Soufre oxydé,* qui forme la plus grande partie du soufre urinaire, est pour la plus grande partie d'élaboration hépatique. Il pourrait donc, en connaissant la quantité de soufre alimentaire ingérée, donner des indications sur le degré plus ou moins parfait d'oxydation de la molécule protéique et sur l'activité hépatique.

Le rapport $\frac{SO}{ST}$ ou cœfficient d'oxydation du soufre de Robin, varie normalement de 83 à 87 p. %.

Si les processus oxydants diminuent, il y a diminution du rapport. Lœper a fait établir ce rapport chez des malades présentant des signes cliniques discrets de « viciations fonctionnelles du foie ». Il a trouvé les chiffres suivants : 74, 70, 66, 62.

Dans un cas de cirrhose pigmentaire, Ollivier a trouvé 42.

Le rapport $\frac{\text{Soufre conjugué}}{\text{Soufre total}}$ mesurerait le cœfficient des putréfactions intestinales. Il est égal à 8 ou 9 p. % et augmente dans les fermentations intestinales.

3° *Soufre neutre* représente, d'après Folin, des produits qui sont essentiellement indépendants du taux total du soufre éliminé ou des protéines catabolisées. Il peut cependant varier, quoique dans de faibles proportions, avec le régime alimentaire.

Le soufre neutre proviendrait de la destruction des albumines des tissus. Il serait donc capable de donner un aperçu des changements du métabolisme tissulaire (Flurin).

Le rapport $\frac{SN}{ST}$ varie de 16 à 18. Ce cœfficient donne une idée assez fidèle du degré d'imperfection des processus

oxydants ; aussi Joly (64) l'a-t-il appelé : *cœfficient d'imperfection d'oxydation.*

Il est indispensable de l'établir, quand on étudie les processus d'oxydation dans les maladies de la nutrition.

Rappelons que Flurin et Mathieu de Fossey (45), ont récemment proposé le rapport suivant :

$$\frac{\text{Soufre neutre difficilement oxydable}}{\text{Soufre neutre facilement oxydable}}$$

pour apprécier le degré de désintégration endogène des protéines. Pour l'établir, il serait indispensable de soumettre le malade à une ration dont la teneur en soufre puisse être connue.

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE VI

LES METHODES DE DOSAGE

Il y a une différence incontestable entre le taux du soufre aussi bien dans l'urine que dans le sang à l'état normal et dans les cas pathologiques.

L'influence de l'ingestion de certains aliments riches en soufre, qui peut provoquer une augmentation passagère du soufre dans l'organisme est supprimée à l'état pathologique, du fait même du régime auquel est soumis tout malade.

Si dans la plupart des cas, le régime fait baisser le taux du soufre, il est, par contre, des maladies où il intervient un facteur important qui amène une augmentation du soufre, c'est la désintégration des matières protéiques endogènes, lesquelles contiennent une quantité plus ou moins importante du soufre. Mais nous avons remarqué que cet accroissement ne se produit d'une façon évidente et presque constante que dans le milieu sanguin.

D'autre part, les centres régulateurs du métabolisme du soufre sont touchés dans toute maladie. L'altération porte surtout sur les processus d'oxydation du soufre en particulier dans tous les cas de lésions hépatiques, et en général dans tout état de ralentissement de la nutrition générale. Elle se manifeste par une élimination exagérée de soufre

non oxydé (soufre neutre). Nous nous sommes particulièrement attachés à son étude.

Ce sont là des faits dominants dans le métabolisme pathologique du soufre. Son étude pourra par conséquent nous renseigner, d'une part sur l'état des désintégrations tissulaires, d'autre part sur l'état des oxydations intraorganiques.

La complexité des états pathologiques et les conditions d'expérimentation variables dans lesquelles se sont trouvés les différents auteurs, nous ont fait souvent obtenir des résultats discordants. Nous nous garderons bien de tirer de nos résultats des conclusions définitives.

Nous avons cru opportun, avant de commencer les recherches sur les malades, de pratiquer un certain nombre de dosages sur un groupe de sujets sains. Nous avons trouvé les moyennes suivantes :

Dans l'urine :

Soufre total : 2 gr. 50 p. 1000, exprimés en SO^3 ;

Soufre oxydé : 2 gr. 05 ;

Soufre neutre : 0 gr. 45.

Cœfficient : $\frac{SN}{ST} = 18$ p. %.

Dans le sang :

Soufre total : 0 gr. 085 p. 1000 exprimés en anhydride sulfurique ;

Soufre oxydé : 0 gr. 069 ;

Soufre neutre : 0 gr. 016.

Cœfficient : $\frac{SN}{ST} = 18.82$ p. %.

Nous avons dosé, aussi bien dans l'urine que dans le sang, le soufre total d'une part, le soufre oxydé total (sulfates + sulfoconjugués) d'autre part, et nous avons déduit, par différence, le soufre neutre ainsi que le rapport SN/ST.

Dosage du soufre dans l'urine

Si le dosage gravimétrique du soufre à l'état de sulfate de baryum est extrêmement précis, la manipulation est assez longue, par suite des filtrations, lavages, séchages à l'étuve et des pesées à faire.

Nous avons, par contre, employé avec succès le procédé de dosage volumétrique à la benzidine, suffisamment précis et de beaucoup le plus rapide, donc accessible aux recherches cliniques.

C'est la méthode de Gauvin et Skarzynski, préconisée surtout par Lœper.

Son principe est simple. Il consiste à obtenir un sulfate insoluble, qui est le sulfate de benzidine (un litre d'eau ne dissout que 0 gr. 0076 de sulfate de benzidine, donc une quantité négligeable). Après séparation et lavage du précipité de sulfate de benzidine, on titre après hydrolyse à chaud, l'acide sulfurique que libère ce sulfate. Autrement dit, l'addition à une solution sulfurique d'une solution de chlorhydrate de benzidine provoque la formation du sulfate de benzidine insoluble. Ce corps isolé et lavé se dose à chaud par acidimétrie, comme un acide libre en présence de phénol phtaleine, les sels de benzidine à acides forts étant facilement hydrolysés à chaud.

Nous avons pratiqué les deux dosagse suivants :

1° Soufre total (sulfates + sulfo-éthers + soufre neutre) ;

2° Soufre oxydé total ou soufre acide (sulfate + sulfo-éthers).

Par différence entre le premier et le deuxième, on a la teneur en soufre neutre.

Dosage du soufre total

On met dans unmatras de 250 c.c., en présence d'une graine de poreuse :

Urine : 20 c.c. ;

Eau distillée : 20 c.c. ;

Chlorate de potasse : 0 gr. 20;

Acide chlorhydrique pur : 2 c.c.

On porte 20 minutes à l'ébullition. Puis on ajoute, tout en continuant à chauffer, 1 c.c. de solution de sucre à 10 p.% pour détruire l'excès de chlorate.

On laisse refroidir. On verse la solution dans un verre de 500 c.c. On neutralise à la soude diluée, en présence de

trois gouttes de phtaléine du phénol. On termine par le dosage à la benzidine.

Dosage du soufre oxydé total

On fait bouillir pendant 20 minutes :

Urine : 20 c.c. ;

Acide chlorhydrique pur : 2 c.c.

Après refroidissement, on verse la solution dans un verre de 500 c.c., on neutralise à la soude diluée, et on termine comme plus bas.

Dosage à la benzidine

On ajoute à chacune des solutions précédentes 2 c.c. d'acide chlorhydrique au dixième, pour empêcher la précipitation des phosphates, oxalates, etc. Il faut se méfier d'un écueil : le précipité de sulfate de benzidine est soluble dans un excès de chlorures, un excès d'acide chlorhydrique nuit à la précipitation ultérieure par le chlorhydrate de benzidine.

On ajoute 350 c.c. de la solution de chlorhydrate de benzidine à 1/20, dont nous donnons la formule plus bas.

On agite vigoureusement avec un agitateur pour amorcer la précipitation qui est complète en 15-20 minutes. Puis on filtre à la trompe. Le verre est lavé par quelques centimètres cubes de la solution benzidinique, puis le précipité est lavé sur le filtre avec 5 c.c. d'eau distillée et essoré à la trompe.

Le filtre et le précipité sont introduits dans une fiole d'Erlenmeyer de 250 cc. L'entonnoir est aussi lavé avec quelques cc. d'eau distillée. On y ajoute 3 gouttes d'une solution alcoolique de phtaléine du phénol à 2 p. % et on titre à l'ébullition avec de la soude décinormale jusqu'à coloration rouge persistante.

La quantité de soufre exprimé en SO^3 par litre est :

n cc. de soude $\times$ 0.0040 $\times$ 50.

Remarques : 1° Si l'on est en présence d'urines albumineuses, on chauffe d'abord pour coaguler les albumines;

2° Si l'échantillon d'urine est très clair et les solutions obtenues peu colorées, il y aurait avantage à précipiter par 18 — 20 cc. de la solution de benzidine primitive, c'est-à-dire non diluée. On évite de cette façon, une dilution trop grande de la quantité de soufre mis en œuvre ; au lieu d'essorer le précipité une fois formé, on filtre tout simplement, on lave le précipité et on continue comme plus haut.

Dosage du soufre dans le sérum sanguin

Nous avons employé la méthode à la benzidine, préconisée par Loeper, Lesure et Dunez, parce que simple et précise, assez rapide et ne nécessitant point d'appareils compliqués.

Son seul inconvénient est la nécessité d'une quantité appréciable de sérum ; 60 à 80 gr. de sang, qu'on ne peut pas obtenir toujours facilement du malade. Mais nous avons remarqué comme les auteurs de la méthode, que les dosages pratiqués sur de faibles quantités de sérum donnent souvent des résultats erronés, en raison sans doute de la multiplication d'une petite erreur d'approximation initiale, mais aussi en raison de ce fait, que la solubilité du sulfate de benzidine, qui n'est pas absolument nulle, limite la quantité minima de SO^4 que l'on peut doser « (Lesure) ».

Dosage du soufre total

Il comprend plusieurs étapes :

1° *Désalbumination.* — A 10 cc. de sérum on ajoute 10 c.c. d'acide trichloracétique à 20 p. %, de façon à obtenir 10 cc. de filtrat (soit 5 cc. de sérum primitif) ;

2° *Oxydation.* — Le liquide déféqué est évaporé au bain-marie, dans un verre en pyrex de 100 cc. Quand le résidu n'est plus que de 3 cc. environ, on couvre le récipient avec un verre de montre, puis on ajoute 2 à 3 cc. d'acide azotique à 40° Baumé. On chauffe doucement à feu nu. L'attaque finie, on ajoute goutte à goutte 4 à 5 cc. de perhydrol pur pour prolonger l'attaque. On obtient un liquide incolore qu'on évapore à sec au bain-marie. On ajoute enfin au résidu, goutte à goutte, un demi centimètre cube d'acide chlorhydrique pur, au demi, afin de couvrir complètement la

surface du fond du vase et on évapore à nouveau à sec, ceci afin d'éliminer les nitrates.

Le résidu est dissous dans 5 cc. d'eau distillée, et on dose dans cette solution, les sulfates par la méthode à la benzidine.

Dosage à la benzidine

On ajoute à la solution obtenue :

4 cc. de la solution de chlorhydrate de benzidine.

4 cc. de liqueur acétonique (1), dont nous donnons les formules plus loin. On agite avec une tige en verre et on laisse reposer une demi-heure.

On filtre alors le précipité obtenu; non pas à la trompe, mais avec l'entonnoir Joulie et un filtre à plis.

On rince les récipients avec la liqueur acétonique, afin de bien entraîner tout le précipité. On lave le filtre avec la même liqueur, pour éliminer tout trace d'acidité libre, qui fausserait le dosage. Le lavage est arrêté lorsque plusieurs gouttes ne font plus virer le bromothymol au jaune ; une teinte bleu-verdâtre est suffisante.

Il faut de même, laver les verres à l'eau courante, puis à l'eau distillée, si l'on veut s'en servir pour le dosage final — afin d'enlever — toute trace d'acidité.

Le filtre contenant le sulfate de benzidine lavé, est introduit dans le verre en pyrex, on ajoute 30 cc. d'eau distillée. On porte à l'ébullition et on titre l'acide sulfurique ainsi mis en liberté, au moyen d'une solution de soude N/50 à la microburette, en présence du bromothymol, jusqu'à teinte bleue.

Le nombre de cc. de soude employé × 0.00032, donne la teneur en soufre pour la quantité de sérum traitée. On rapporte au litre.

Dosage du soufre oxydé total
(Sulfates + sulfoconjugués)

Le sérum désalbuminé est évaporé jusqu'à un volume de 10 cc. environ. On ajoute 1 cc. d'acide chlorhydrique et

(1) La liqueur acétonique rend insoluble le sulfate de benzidine.

on porte un quart d'heure à l'ébullition pour hydrolyser. On évapore ensuite à siccité au bain-marie. On ne procède plus à l'oxydation, mais on reprend le résidu sec obtenu, par 4 à 5 cc. d'alcool à 96° au bain-marie (afin d'éliminer les composés organiques, qui gêneraient la réaction benzidinique). On filtre et on jette l'alcool. Le filtre et le vase à précipité sont séchés à l'étuve. On lave le filtre avec quelques cc. d'eau distillée bouillante. On ajoute quelques gouttes d'eau chlorhydrique à 1 pour 10.

Les 10 à 15 cc. de liqueur sont incorporés à 5 cc. environ. On laisse refroidir. On opère ensuite comme pour le soufre total

FORMULES

1° *Solution de chlorhydrate de benzidine.*

On introduit dans un matras :

4 gr. de chlorhydrate de benzidine.

80 cc. d'eau distillée.

On fait dissoudre à une douce chaleur et on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique pur dilué. On filtre, si nécessaire, et l'on complète le volume à 100 cc. d'eau distillée.

2° *Liqueur acétonique* :

Eau distillée	10 cc.
Alcool à 95°	15 cc.
Acétone pure	75 cc.

QUATRIÈME PARTIE

MÉTABOLISME PATHOLOGIQUE DU SOUFRE DANS LES MALADIES AIGUES

CHAPITRE VII

Le Soufre dans la Pneumonie

La pneumonie représente le type des maladies aiguës fébriles.

Voirin (130), Benedict, Lambert et Wolf, ont fait des études intéressantes sur le métabolisme du soufre urinaire dans cette affection.

Voilà un tableau représentatif d'après Benedict : (in Kahn et Goodridge) :

Jour	*Vol. urines*	*Azote gr.*	*Soufre total gr.*	*Soufre oxydé gr.*	*Soufre neutre gr.*	*SN / ST*
1er	385	7.49	0.561	0.250	0.311	55.45
3e	1135	14.61	0.830	0.645	0.185	22.27
6e	1240	19.93	0.968	0.942	0.026	2.68
8e	1195	16.23	0.922	0.916	0.006	0.69
10e	1195	14.62	1.044	0.866	0.178	17.16

Pendant la pneumonie, l'excrétion du soufre dans l'urine est généralement augmentée, et cette hyperthiurie est parallèle à l'hyperthiémie légère, que nous avons constatée chez nos malades.

Cette excrétion exagérée est proportionnelle à celle de l'azote (Benedict, Voirin).

Les cas légers montrent une perte moindre en azote, comme en soufre, que les cas plus sévères. Dans les cas défavorables, il y aurait une destruction excessive des protéines organiques contenant beaucoup de soufre (Wolf et Lambert).

Comment sont réparties les différentes fractions soufrées ?...

a) *Le Soufre des sulfates.*

Il est variable, pour Voirin (130), de 1 gr. 50 à 3 gr. 70,

mais la moyenne ne diffère pas sensiblement de la normale: 2 gr. 45.

Pour Wolf et Lambert, le rapport du soufre des sulfates au soufre total varie de 85 à 92.9 p. %. Ces auteurs ont fait la remarque que le plus haut chiffre a été enregistré quand il y a eu la plus grande élimination d'azote.

Folin a trouvé le même rapport variant de 84,7 à 89,6 p. %.

Nous avons recherché le soufre oxydé total dans la pneumonie, et nous l'avons trouvé normal ou légèrement diminué.

	Soufre total en gr.	*Soufre oxydé en gr.*	$\frac{SO}{ST}$ p. %
1	2.30	1.68	73.05
2	1.80	1.43	79.50
3	1.68	1.27	75.60

b) *Le soufre des sulfoconjugués :*

Nous ne l'avons pas cherché, il ne présente d'ailleurs aucun intérêt dans ce cas.

Voirin l'a trouvé très diminué pendant toute la durée de la fièvre. A l'état normal, le soufre éthéré est la 10e partie du soufre des sulfates ; il n'est plus que la 16e partie dans la pneumonie.

Pour Folin, le soufre éthéré varie de 0.076 à 0.10, la moyenne étant de 0.088. Chez les pneumoniques, le maximum excrété étant de 0.05, donc forte diminution.

c) *Le soufre neutre* a été trouvé par tous les auteurs et par nous-même, très élevé, ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

Auteur	*Soufre total*	*Soufre neutre*	$\frac{SN}{ST}$ p. %
Benedict	0.561	0.311	55.4
Benedict	0.836	0.244	29.2
Harnakl et Kleine			38.2
Reale et Verdi ..			42.0
Voirin			26.5
Salkowski			25.0

Chez nos malades.

	Soufre total en gr.	*Soufre neutre en gr.*	$\frac{SN}{ST}$ p. %
1	2.30	0.62	26.95
2	1.80	0.37	20.50
3	1.68	0.41	24.40

Nous avons vu que l'excrétion du soufre neutre est en rapport intime avec le processus endogène du métabolisme des protéiques. Son augmentation témoigne donc d'une destruction tissulaire assez importante. L'accroissement du soufre sanguin paraît constant dans les pneumonies et les broncho-pneumonies (Lœper).

Il nous a cependant paru, que cette hyperthiémie, est très légère et même inconstante.

Voilà trois cas, à l'appui :

Cas	*S.T.*	*S.O.*	*S.N.*	$\frac{ST}{SO}$ p. %	$\frac{ST}{SN}$ p. %
1e de J. Ollivier	0.083	0.067	0.016	87	19
2e Richer	0.096	0.077	0.019	80	19
3e Richer	0.092	0.068	0.024	80	26.08

Achard (4) a dosé la glutathion réduit dans la pneumonie et il a trouvé une glutathionémie normale :

Cas	*Température*	*Gl. réduit*	*Gl. total*	*R.*	*R.'*
1	40°	405.2	534.1	0.75	0.31
2	40°	389.8	602.4	0.64	0.54

Le soufre dans la fièvre typhoïde

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier le métabolisme du soufre dans cette maladie.

L'excrétion du soufre total est considérablement diminuée. Voirin (130), donne le chiffre moyen de 1.47 par 24 heures. Cette diminution, tiendrait, d'après cet auteur, en grande partie, à l'élimination parfois très grande du soufre par la sueur et les matières fécales.

Le soufre des sulfates présente une diminution parallèle (0 gr. 999 pour Voirin).

Le soufre éthéré présente par contre, une augmentation notable (la 7e partie du soufre des sulfates, pour Voirin), qui tiendrait à la résorption des produits de putréfaction intestinale (Baumann).

Le soufre neutre se trouve un peu augmenté. Son rapport pour cent de soufre total atteint en moyenne 22.48 (Voirin).

Voici, à titre d'exemple, deux analyses de fièvre typhoïde, d'après Benedict.

Cas	*Volume urine*	*N.*	*S.*	*S.O.*	*S.N.*	$\frac{SN}{ST}$ p.%
1	1136	16.86	1.018	0.819	0.199	19.5
2	1167	9.45	0.601	0.455	0.146	24.3

A. Robin a d'autre part, calculé que le malade peut perdre au cours de la fièvre typhoïde, jusqu'à 23 p. % de la totalité du soufre normalement contenu dans son corps.

Le soufre dans les ictères

Le soufre dans les ictères, a été étudié par Lépine et Guérin, Voirin.

Kunnel trouve que des chiens avec fistule biliaire excrètent beaucoup moins de soufre neutre que normalement: 20 p. % (au lieu de 30 à 38 p. %).

Le soufre total et le soufre des sulfates, sont le plus souvent diminués, et cette diminution lente et progressive dure pendant la première période de la maladie, ils reviennent ensuite à la normale. Ceci tiendrait, d'après Voirin:

1° A la petite quantité de nourriture ingérée;

2° A l'altération hépatique.

Le soufre neutre est beaucoup plus important à considérer.

Lépine l'avait trouvé augmenté. Voirin, de même, trouvait dans un cas d'ictère 0 gr. 39 de soufre neutre, dont le rapport pour cent de soufre total, était de 29.83.

Nos dosages dans les urines des ictériques confirment généralement les résultats des auteurs précédents.

Cas	S.T. gr.	S.O. gr.	S.N. gr.	$\frac{SN}{ST}$ p. %
1	1.58	1.24	0.34	21:51
2	1.96	1.38	0.58	29.59
3	2.10	1.51	0.59	28.09

Dans le sang : Loeper a trouvé la même proportion de soufre neutre, dans un cas d'ictère;

S.T.	S.N.	S.O.	$\frac{SN}{ST}$
0.143	0.04	0.10	29. p. %

Cette augmentation du soufre neutre dans les urines et dans le sang, trouve l'explication dans le passage dans le sang et dans les urines de l'acide taurocholique.

D'ailleurs Lépine avait obtenu expérimentalement, par ligature des voies biliaires, une augmentation du soufre neutre urinaire.

Nous avons dosé le soufre sanguin dans quatre cas d'ictère catarrhal et avons trouvé :

	S.T. gr.	S.O. gr.	S.N. gr.	$\frac{SN}{ST}$ p. %
1	0.096	0.071	0.025	26.04
2	0.132	0.096	0.036	27.27
3	0.153	0.099	0.054	35.29
4	0.116	0.093	0.023	19.82

Il y a donc augmentation du soufre total et augmentation marquée du soufre neutre (tout au moins dans les trois premiers cas), attribuables d'une part au passage de bile dans le sang, en plus ou moins grande quantité, d'autre part à l'atteinte hépatique. Celle-ci pourrait avoir avoir été légère dans le quatrième cas, si l'on considère le rapport SN/ST, contrairement aux trois premiers cas.

Achard et ses collaborateurs ont noté dans l'ictère catarrhal, une glutathionémie normale, avec un abaissement de glutathion total; ainsi les rapports R et R' sont-ils légèrement plus élevés qu'à l'état normal.

Varela (127), a signalé une légère diminution du glutathion réduit dans l'ictère.

Le soufre dans les néphrites aiguës

Nous trouvons, dans la thèse de Ch. Fiessinger, (41) une analyse de Fuerbringer dans un cas de néphrite aiguë:

Jours	*N. par jour*	*SO^3 p. 1000*	*SO^3 par jour*
12e	3.1	1.15	0.47
13e	6.1	0.76	0.62
14e	6.6	0.9	0.82
16e	7.1	0.4	0.6
18e	7	0.65	0.67

Nous avons étudié trois cas de néphrite aigüe et avons trouvé les résultats suivants :

Dans une cas avec œdèmes, forte albuminurie, une urée sanguine à 1 gr. 10 ; nous avons obtenu, à la période aigüe :

Dans	*ST gr.*	*SO gr.*	*SN gr.*	*SN/ST p.%*
L'urine	0.780	0.654	0.126	16.15
Le sérum sanguin ..	0.212	0.154	0.058	27.83

Au moment où l'on a note une grande amélioration, avec disparition des œdèmes et de l'albuminurie, une urée sanguine à 0 gr. 40 ; nous avons trouvé les chiffres suivants :

Dans	*ST gr.*	*SO gr.*	*SN gr.*	*SN/ST p.%*
L'urine	1.38	1.12	0.26	18.84
Le sérum sanguin ..	0.094	0.073	0.021	22.34

Dans le deuxième cas, il s'agissait d'une néphrite sans œdèmes, légère albuminurie, et surtout, forte azotémie à 2 gr. 90.

Voilàles résultats de la période aigüe:

Dans	*ST gr.*	*SO gr.*	*SN gr.*	*SN/ST p.%*
L'urine	0.634	0.496	0.138	21.76
Le sérum sanguin ..	0.276	0.212	0.064	23.18

Nous avons à nouveau dosé le soufre au moment où le taux d'urée avait baissé à 1 gr. 70 :

Dans	*ST* gr.	*SO* gr.	*SN* gr.	*SN/ST p.%*
L'urine	1.10	0.84	0.26	23.63
Le sérum	0.136	0.105	0.031	22.79

Enfin, dans le 3e cas, où il s'agissait d'une néphrite aigüe, d'apparence toxique, avec une azotémie s'élevant à 4 gr. 10 et une oligurie marquée, nous n'avons pu doser que le soufre sanguin :

	ST gr.	*SO* gr.	*SN* gr.	SN/ST p.%
A la période aigüe	0.312	0.206	0.106	33.97
En voie d'amélioration	0.222	0.168	0.054	24.32—

Nous pouvons conclure de ces quelques cas que nous nous avons étudiés, que :

L'hypothiurie est constante et très marquée dans les néphrites aigües ;

La thiémie est très élevée et paraît proportionnelle au taux de l'urée sanguine, en s'abaissant dans des proportions notables, quand l'azotémie baisse. Le rapport SN/ST s'est montré généralement élevé, surtout dans le sang et en particulier dans la néphrite aigüe toxique.

Ces faits montrent d'une façon qui nous paraît évidente le barrage évident que peut constituer le rein dans l'excrétion du soufre et la nécessité de doser le soufre sanguin, quand on veut se rendre compte de l'état des oxydations dans les néphrites aigües.

CHAPITRE VIII

MÉTABOLISME DU SOUFRE DANS LES MALADIES SUBAIGUES

Le Soufre dans les Cirrhoses

Soufre urinaire

LÉPINE et FLAVARD ont trouvé une augmentation du *soufre neutre* dans l'urine, dans la cirrhose atrophique du foie.

Voici les résultats dans deux cas de cirrhose atrophique :

Cas	*N. total dans 100 c.c.*	*S. total dans 100 c.c.*	*S. neutre dans 100 c.c.*	*SN/ST p. %*
1	0.596	0.108	0.003	2.8
2	0.723	0.125	0.002	2.1

Le *soufre total* est considérablement diminué.

L'augmentation du soufre neutre tient à l'élimination plus grande des sels biliaires, et de la taurine en particulier.

Pour VOIRIN, dans les cirrhoses, les cellules hépatiques, tantôt hypertrophiées éliminent une plus grande quantité de produits biliaires ; tantôt atrophiées, la taurine est éliminée sans être transformée.

A l'état normal, le rapport sulfaturique $\frac{SO}{ST}$ est de 85 à 90 p. %. Quand le foie devient insuffisant, le soufre neutre augmente, le soufre oxydé et par conséquent le cœfficient sulfaturique baisse jusqu'à 65 p. % et au-dessous.

Voilà nos résultats concernant plusieurs cas de cirrhose atrophique :

	ST	*SO*	*SN*	*SN/ST p. %*
1	0.64	0.48	0.16	25.
2	1.14	0.86	0.28	24.56
3	0.98	0.76	0.22	23.46

Il y a donc une diminution du soufre total et surtout une augmentation du rapport $\frac{SN}{ST}$

Ce défaut d'oxydation du soufre qu'on rencontre dans les cirrhoses est en rapport avec le trouble du métabolisme des acides aminés, et pourrait être considéré comme un indice d'insuffisance protéolytique du foie Mais en pratique, apprécier le métabolisme des protéines par celui du soufre est un moyen détourné qui ne vaut pas les moyens directs (M. Labbe) (69).

Dans la cirrhose hépatique, le rapport $\frac{N}{S}$ est changé, avec une augmentation de l'excrétion soufrée, dûe à la rétention de l'azote non protéique. Il y à réduction dans l'excrétion du soufre neutre dans cette condition (Halpern-dans Kahn et G.).

Soufre sanguin

Dans le sang des cirrhotiques, le taux du soufre total sanguin est élevé, et l'oxydation du soufre abaissée.

Cette hyperthiémie vient de l'insuffisance hépatique et des déchets soufrés de la veine porte (Lœper).

Mais cette hyperthiémie n'est pas du tout constante.

Les résultats varient d'ailleurs beaucoup suivant les auteurs, et suivant les méthodes de dosages.

J. Ollivier (106), en utilisant la méthode de Gauvin à la benzidine, n'en constate pas dans la cirrhose atrophique banale, de même Even qui a utilisé la méthode néphélémétrique.

Ils ont trouvé, par contre, de même que Lœper, une hyperthiémie marquée dans la cirrhose pigmentaire. Cette affection a été particulièrement étudiée par Lœper et ses collaborateurs, par J. Ollivier, par R. Even.

Lœper et Ollivier avaient noté une augmentation du soufre sanguin et particulièrement du soufre neutre sanguin de 20 p. %, chiffre normal, à 40 p. % du soufre total.

Voici quelques cas de ces auteurs :

Cas	*ST*	*SO*	*SN*	$\frac{SN}{ST}$	$\frac{SO}{ST}$
1° Cirrh. avec pigment.	0.143	0.100	0.040	27 p. %	
2° Hépatite —	0.12	0.07	0.05	42 p. %	
3° Cirrh. avec pigment.	0.27	0.19	0.08	42 p. %	
4° Cirrhose pigm.	0.15	0.09	0.06	40 p. %	60 p. %
5° — amélior. ..	0.13	0.09	0.04	31 p. %	69 p. %
6° Cirrhose pigm.	0.117	0.03	0.034	29 p. %	71 p. %

Pour cet auteur, ainsi qu'on peut le voir, le cœfficient d'oxydation du soufre est diminué, puisque le soufre neutre présente 30 à 40 p. % du soufre total au lieu de 30 p. %.

Des variations analogues existent dans les urines avec un petit correctif qui traduit l'action propre du rein dans l'oxydation du soufre (Lœper, Decourt et Ollivier) (88).

L'hyperthiémie s'atténue parfois avec l'amélioration de la maladie.

Cette hyperthiémie n'est pas pour nous étonner, vu le rôle capital que joue le foie dans le métabolisme du soufre.

On a vu, en effet, que le foie sert à l'oxydation du soufre, et aussi à sa fixation, de même qu'il fixe les acides aminés, en en détruisant une partie.

Le foie pathologique est naturellement incapable de les fixer ou de les transformer dans les mêmes proportions et on les voit ainsi s'accumuler dans le courant circulatoire.

Voilà l'interprétation que donne les auteurs suscités sur ce phénomène et sur la mélanodermie des cirrhotiques.

Le soufre et les acides aminés proviennent de l'intestin (alimentation) et aussi de la rate, centre de destruction cellulaire et hématique.

Ces produits arrivent au foie qui doit les fixer. Mais, à cause de l'altération pathologique, cette glande n'est plus capable de les fixer et les laisse circuler, la conséquence en sera la thiémie avec l'amino-acidémie.

Quant à l'apparition de la mélanodermie, elle est en relation avec la glande surrénale, comme nous le verrrons aussi à propos de la maladie d'Addison.

De toute façon, on peut conclure que l'hyperthiémie est la conséquence de l'imperfection d'oxydation du soufre, avec sa libération.

Mais, pour R. Even, l'augmentation du soufre sanguin total n'est pas constante et l'est d'ailleurs tout autant dans d'autres affections.

Ce qui est presque constant pour cet auteur c'est *la diminution du soufre oxydé, l'abaissement du cœfficient sulfatémique,* et ces modifications ne sont pas fonction de la mélanodermie, mais fonction du foie. Il y a imperfection du foie à l'oxydation du soufre, cette imperfection est atténuée par l'opothérapie hépatique.

Even (37) ayant utilisé la méthode néphélémétrique a trouvé des chiffres normaux un peu différents de ceux de Lœper:

Soufre total ..... 80 milligr.
Soufre oxydé ..... 50 milligr.
Soufre neutre ..... 30 milligr.

Le cœfficient sulfatémique $\frac{SO}{ST} = 0.625$.

Voici les chiffres trouvés par cet auteur dans différentes cirrhoses du foie:

Affection		*ST*	*SO*	*SN*	$\frac{SO}{ST}$
Cirrhose atrophique		32	14	18	0.43
— —		62	21	41	0.35
Cirrhose hypertrophique		43	21	22	0.48
Cirrhose biliaire		52	22	30	0.42
Cirrhoses pigmentaires :	1	51	15	36	0.29
	2	41	23	18	0.56
	3	51	23	19	0.62
	4	62	21	41	0.33
	5	32	14	18	0.43
OBSERVATIONS	6	22	11	11	0.50
	7	52	22	30	0.42
	8	98	26	72	0.26
	9	140	92	48	0.65
	10	43	21	22	0.48
	11	85	36	49	0.42
	12	47	29	18	0.62

Sur ces observations, on remarque une fois une augmentation marquée du soufre total (Obs. 9) : il s'agit d'une cirrhose pigmentaire sans diabète, dans laquelle le cœfficient sulfatémique est normal.

Dans deux cas (Obs. 8 et 11) le soufre total est légèrement augmenté, l'augmentation porte sur le soufre neutre, et le cœfficient sulfatémique se trouve abaissé.

Dans les autres cas, le soufre total est diminué et ceci est en contradiction avec les résultats de Lœper. La diminution concerne seulement le soufre oxydé, le soufre neutre étant toujours augmenté. Le cœfficient sulfatémique est par conséquent toujours abaissé. Lœper aussi a constaté un abaissement du rapport sulfatémique, comme du rapport sulfaturique.

Devant ces résultats, un peu contradictoires, nous avons dosé, à plusieurs reprises, les différentes fractions du soufre sanguin et nous avons trouvé les chiffres suivants :

	Cas	*ST*	*SO*	*SN*	$\frac{SN}{ST}$ *p. %*
1	Cirrhose atrophique	0.076	0.053	0.023	30.26
2	— hypertrophique ..	0.089	0.067	0.022	24.71
3	— atrophique	0.062	0.046	0.016	25.80

Il y a donc hypothiémie dans les deux cas de cirrhose atrophique avec augmentation très notable du soufre neutre.

Dans le cas de cirrhose hypertrophique, dont l'évolution est beaucoup moins rapide, le soufre sanguin a un taux normal. Cependant, le soufre neutre est augmenté, ce qui témoigne d'une insuffisance hépatique.

Rappelons enfin qu'on a dosé le glutathion sanguin dans les cirrhoses. Labbe et Nepveux ont trouvé une légère diminution du glutathion réduit, tandis que Achard a trouvé des chiffres se rapprochant de la normale.

Le Soufre dans la maladie d'Addison

On sait que la maaldie d'Addison est caractérisée par une insuffisance surrénale avec mélanodermie.

Wolf et Thacher, Lœper, Decourt et Ollivier ont étudié le métabolisme du soufre dans cette affection.

Wolf et Thacher ont étudié le métabolisme soufré comparé à l'élimination d'azote dans un cas de maladie d'Addison.

Voici une partie de leurs résultats :

DATE 1908	*c.c. Vol.*	*N total gr.*	*S total gr.*	*S oxydé total gr.*	*S des sulfates gr.*	*S éthéré gr.*
30 avril .	2045	11.22	1.02	0.86	0.80	0.06
1er mai ..	2170	12.48	1.02	0.83	0.78	0.05
4 mai ..	2530	11.74	1.01	0.85	0.73	0.12
8 mai ..	1930	10.50	0.92	0.74	0.65	0.09

DATE 1908	*S neutre gr.*	$\frac{SO}{ST}$ *p. %*	*S des sulfates ST p. %*	*S éthéré ST p. %*	$\frac{SN}{ST}$ *p. %*	$\frac{S}{N}$ *p. %*
30 avril	0.15	84.80	79.00	5.80	15.20	9.1
1er mai.	0.19	81.56	76.40	5,16	18.44	8.2
4 mai .	0.16	83.84	74.40	11.44	16.16	8.6
8 mai .	0.18	80.42	71.80	8.62	19.58	8.7

On peut, d'après ce tableau, conclure que l'excrétion, aussi bien du soufre total que des fractions soufrées, est normale.

Seul, le rapport du soufre total à l'azote total paraît un peu plus élevé que normalement (7.2, d'après Schaffer).

Divers auteurs sont venus par la suite montrer qu'il y avait dans la maladie d'Addison une augmentation du soufre neutre urinaire.

Ainsi, Capezzuola trouva dans un cas de maladie d'Addison, compliquée, il est vrai, de tuberculose pulmonaire, les chiffres suivants :

Soufre total	*Soufre neutre*	*SN/ST*
0.826	0.244	29.5 p. %
0.666	0.211	31.7 p. %

Erselt a trouvé des chiffres analogues :

Soufre total	*Soufre neutre*	*SN/ST*
1.52	0.42	26.7 p. %
1.63	0.92	56.4 p. %

Meyer-Bisch, dans un cas de tuberculose pulmonaire avec destruction tuberculeuse des surrénales, constatée à l'autopsie, a noté aussi un cœfficient élevé du soufre neutre urinaire de 32, 34 et 54 p. %.

Lœper, Decourt, Tonnet et Ollivier sont venus confirmer ces résultats et apporter la preuve expérimentale du rôle capital de la surrénale dans cette maladie.

Ils ont trouvé dans la maladie d'Addison une hyperthiurie, avec une excrétion exagérée de soufre neutre, allant jusqu'à 50 p. % du soufre total urinaire.

Dans le sang, ils ont trouvé une hyperthiurie constante, variant de 0 gr. 17 à 0 gr. 23 et même jusqu'à 0 gr 30 (le chiffre normal est 0 gr. 10 en moyenne, dont 20 p. % soufre enutre et 80 p. % soufre oxydé).

Mais le point sur lequel ont surtout insisté ces auteurs, c'est *l'excessive augmentation du soufre neutre, qui atteint 40 à 50 p. % du soufre total,* ce qui témoigne d'une modification importante, dans l'oxydation du soufre.

L'expérimentation est venue apporter une preuve éclatante de cette augmentation du soufre neutre (Lœper, Decourt et Tonnet).

Ayant poursuivi la surrénalectomie unilatérale chez trois chiens, ces auteurs ont constaté une augmentation constante et notable de la thiémie et du soufre neutre.

Voilà leurs résultats :

Chien I :

	ST	*SO*	*SN*	*SN/ST* p. %
Avant la surrénalectomie	0.22	0.19	0.029	13
Après 5 jours	0.894	0.824	0.07	90
Après 22 jours	0.378	0.206	0.162	42
Chien II :				
Avant	0.24	0.164	0.07	33
Après 15 jours	0.589	0.196	0.393	66

Chien III :

Avant	0.55	0.27	0.275	50
Après 12 jours	0.993	0.458	0.535	54

On peut donc conclure, avec ces auteurs, que la suppression expérimentale ou l'insuffisance pathologique des glandes surrénales accroissent les taux de la thiémie et modifie le rapport d'oxydation du soufre circulant.

Ces modifications résultent de l'insuffisance de fixation du soufre par ces glandes.

Cet accroissement du soufre sanguin serait, pour Lœper, la cause de la pigmentation cutanée, de la mélanodermie qu'on observe dans la maladie d'Addison. Le pigment surrénal, qui est un complexe soufré, jeté dans la circulation, viendrait augmenter la mélanine cutanée, qui elle aussi est un pigment soufré.

La mélanodermie de la maladie d'Addison ne diffère pas, au point de vue clinique, de celle de la cirrhose pigmentaire. Il est remarquable de noter que le sang y accuse des variations de même ordre du soufre total et du soufre neutre (Lœper, Ollivier et Tonnet) (90).

Mais, tandis que dans la maladie d'Addison l'hyperthiémie provient de l'insuffisance surrénale, dans la cirrhose pigmentaire, elle vient de l'insuffisance hépatique et de déchets soufrés d'origine protéolytique et hémolytique.

Quant au glutathion, rappelons-nous du taux très élevé de la surrénale en ce produit. Lœper suppose que la surrénale fixe du soufre sous forme de glutathion réduit. Il devrait donc y avoir, par destruction pathologique de cette glande, une plus forte teneur de glutathion dans le sang circulant, ce produit n'étant plus fixé. Mais les chiffres donnés par Achard ne semblent pas confirmer cette hypothèse:

	Gl. Réd.	*Gl. Tot.*	*R*	*R'*
1	346.5	544.6	0.63	0.57
2	364.3	555.2	0.65	0.52
3	359.1	550.6	0.65	0.53
4	427.8	632.5	0.67	0.47

Le Soufre dans la Tuberculose

Il a depuis longtemps préoccupé les biochimistes.

Le métabolisme soufré général va de pair avec celui de l'azote : d'après Benedict, le rapport de l'azote au soufre est de 16.7 à 1.

Le soufre total est diminué, et son excrétion est plus basse chez les fébricitants. Ainsi Voirin donne les chiffres suivants, exprimés en anhydride sulfurique :

	Tub. Fébrile	*Tub. apyrétique*
1er malade	0 gr. 72	1 gr. 29
2e —	1 gr. 10	1 gr. 49

Cette diminution tient au régime, mais surtout au mauvais état des organes de la nutrition ; d'autre part, il ne faut pas oublier qu'une bonne partie du soufre doit s'éliminer par les sueurs (Voirin). Pour d'autres auteurs, le soufre total est augmenté (Lœper, Valdes-Lambee).

Le soufre oxydé trouvé également diminué par Voirin, a été noté augmenté par la plupart des auteurs, surtout dans la tuberculose fébrile.

Ainsi, Furbringer a trouvé 3 gr. 51 de sulfates dans les urines de 24 heures d'un fébricitant.

Sto kvis trouvait dans l'urine une moyenne de 1 gr. 53 de sulfates. Andrzewski a trouvé toujours une augmentation notable des sulfates, souvent supérieure de 2 à 4 fois à la quantité normale.

Le même auteur a trouvé une augmentation constante des *sulfates éthérés*, fait qui n'a été constaté par Brieger que dans la tuberculose compliquée.

Stokvis a aussi noté une légère augmentation des sulfo-éthers, de même que Hoppe-Seyler, qui la met sur le compte de la gastro-entérite, complication fréquente dans la tuberculose.

Beaucoup plus importante est la variation du *soufre neutre*.

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer l'élévation du soufre neutre dans la tuberculose. A cet effet, le tableau de Weiss, un peu modifié, est intéressant :

DIAGNOSTIQUE	Vol. urines c.c.	S. total gr.	S. O. gr.	SN gr.	$\frac{SN}{ST}$ p. %
1° Pleurésie Tubér. Pas de température	1200	0.398	0.314	0.084	21.1
2° Tub. pulm. 3e degré température à 38°	712	0.433	0.372	0.061	14.
3° Tub. pulm. 3e degré. Pas de température	1200	0.885	0.745	0.140	15.8
4° Tub. pulm. 3e degré	1300	0.693	0.558	0.135	19.4
— avant la mort.	1000	0.586	0.418	0.168	28.5
5° Tub. pulm.....	1400	1.196	0.991	0.205	16.8

Il y a donc une excrétion augmentée seulement dans les cas avancés.

Voirin donne aussi des rapports éelvés du soufre neutre au soufre total : en cas de tuberculose fébrile : 27.89 et 34,44 p. % ; en cas de tuberculose apyrétique : 20.23 et 23.66 p. %.

Des résultats similaires ont été obtenus par Benedict, Padoa, Reale et Verdi, Hamak et Kleind.

Valdes Lambee a trouvé une augmentation notable du soufre neutre particulièrement dans les formes aigües de la tuberculose.

Enfin, Monceaux (100) a trouvé le rapport SN/ST, qui normalemen test de 15 à 17 p. %, toujours supérieure chez les tuberculeux, le plus fréquemment aux environs de 20 p. %, mais dans plusieurs cas allant jusqu'à 30 et 32 %. Cet auteur a trouvé que la cystinurie est particulièrement fréquente chez ces malades et qu'elle augmente sous l'influence d'une alimentation riche en soufre.

Cette augmentation du soufre neutre urinaire indique que chez les tuberculeux, tout le métabolisme des amino-acides est profondément troublé ; il y a incapacité de pousser plus loin l'oxydation et d'utiliser les amino-acides, produits lors de l'hydrolyse digestive (Monceaux). Cette insuffisance d'oxydation doit être mise, nous l'avons vu, sur le compte des lésions du foie.

Rappelons ici *la réaction de* Moriz Weisz, que cet auteur a mise en évidence chez les tuberculeux pulmonaires et qui serait due à l'augmentation des acides oxyprotéiques

urinaires parallèlement à la destruction des protéines tissulaires.

Cette réaction d'une technique très simple n'est nullement spécifique, et n'a donc aucune valeur diagnostique.

Beaucoup d'auteurs lui accordent, par contre, une assez grande valeur pronostique. Elle manque généralement au début de la tuberculose, et apparaît le plus souvent dans la tuberculose avancée, s'accusant au fur et à mesure de son aggravation. Pour Burgess, Sinclair, une réaction positive indique une lésion sévère et progressive, qui conduira à la mort dans 3 ou 6 mois. Mais une réaction négative n'a pas de valeur.

Voici les résultats de nos analyses de quelques tuberculeux :

Cas	*ST*	*SO*	*SN*	*SN/ST p. %*
1° Tuberc. 2e degré —	1.64	1.32	0.32	19.51
2° — ..	1.08	0.86	0.22	20.37
3° Tuberc. cavitaire ..	0.76	0.54	0.22	28.94
4° — ..	0.82	0.62	0.20	24.39
5° Tuberc. aigüe	0.64	0.46	0.18	28.12

Il y a donc diminution du soufre total, d'autant plus accentuée que le stade de la tuberculose est plus avancé. Le rapport du soufre neutre au soufre total, normal dans les cas du début, est très augmenté dans les cas graves.

Desgrez et Mlle Guende (34) ont étudié le rapport $\frac{SO^3}{N}$ du soufre à l'azote urinaire. Ils ont trouvé une cœfficient moyen sensiblement normal de 17.6 (au lieu de 17.2 env.). Dans la tuberculose du 1er et 2e degré, le rapport moyen 18.7 est plus élevé qu'au 3e degré : 15.5. Ils ont conclu que la destruction des protéines soufrées est plus souvent normale, avec cependant tendance à l'épargne.

Monceaux (100) a trouvé le rapport $\frac{\text{S. TOTAL}}{\text{N. TOTAL}}$ un peu abaissé : 20 à 22 (au lieu de 26 normalement).

Dans le sang, on a constaté des résultats indentiques : il y a hyperthiémie, surtout dans les cas avancés, avec, le plus souvent, augmentation du soufre neutre.

Nous avons trouvé les chiffres suivants, dans un seul cas où nous avons pu nous procurer le sérum nécessaire :

ST	*SO*	*SN*	*SN/ST p. %*
0.126	0.092	0.034	26.98

A. Ott a fait des études sur le métabolisme complet dans la tuberculose. Il a toujours trouvé une *balance négative* du soufre, c'est-à-dire que le tuberculeux élimine plus de soufre qu'il n'en reçoit dans son alimentation. Cette déperdition de soufre est dûe non seulement à la dénutrition du tuberculeux, mais aussi et surtout à l'insuffisance thiopexique du foie.

Robin et Bourningault (120) ont trouvé une diminution du soufre total dans les tissus tuberculeux.

On pourrait donc parler dans la tuberculose de *carence soufrée ;* et rappeler, à ce propos, qu'il fut un temps où l'on traitait les tuberculeux par de l'hydrogène sulfuré par voie rectale ; que Grenet et Drouhin ont essayé avec succès l'emploi dans la tuberculose des sulfates de terres rares.

Le glutathion a été particulièrement étudié dans la tuberculose.

On connaît son rôle dans les oxydo-réductions de l'organisme ; et ses modifications dans les tissus auraient pu peut-être nous renseigner sur l'état des oxydations au niveau des cellules malades. Mais les recherches des divers auteurs ont jusqu'à présent été plutôt décevantes.

Delore (32), dosant le glutathion réduit dans les organes d'animaux tuberculisés, est arrivé à la conclusion qu'on ne peut juger de l'état des oxydations organiques par cette méthode. Pour cet auteur, la grande constance du glutathion semble plutôt en rapport avec un phénomène basal de la nutrition des tissus.

Ferreira de Mira (40) a mesuré le *pouvoir réducteur* des tissus tuberculeux du cobaye et il a trouvé qu'il se maintient à peu près normal dans la période caractérisée par l'infiltration du ganglion d'inoculation. Le pouvoir réducteur diminue seulement au moment de la généralisation tuberculeuse.

R. H. Ollivier (105) trouve le glutathion réduit du sang des tuberculeux variable, parfois augmenté, mais le plus souvent normal, oscillant de 25 à 40 milligr. p. %.

« Son dosage ne renseigne pas sur les oxydations cellulaires et ne peut extérioriser les modifications qu'a apportées la tuberculose aux respirations cellulaires et au métabolisme général. » (Ollivier.)

Achard et ses collaborateurs ont noté chez quelques tuberculeux une diminution du glutathion réduit, due vraisemblablement à l'anémie, comme on peut le voir d'après ce tableau (1) :

	G.R.	G.T.	R.	R'	Nombre de Glob. R.	A	B
1 Tub. bilatérale ..	26.2	419.2	0.62	0.60	2.780.000	9.4	5.6
2 — ..	218.6	454.	0.48	1.	3.060.000	7.1	7.6

Borsalino (19), qui a étudié le glutathion dans la tuberculose pulmonaire et dans le pneumothorax artificiel, n'a pas trouvé, dans la tuberculose du type fibreux ou ulcéro-caséeux, des modifications du taux du glutathion sanguin, ni de son rapport avec les hématies. Cependant, dans la tuberculose pulmonaire étendue, avec retentissement grave sur l'état général, il y a diminution du glutathion sanguin, mais la valeur du rapport $\frac{\text{glutathion}}{\text{hématies}}$ reste presque inchangée.

Dans le pneumothorax artificiel, il y a augmentation du glutathion sanguin, proportionnelle à l'étendue du collapsus pulmonaire, et persistant pendant toute la durée du pneumothorax.

Le Soufre dans le Cancer

Le cancer étant une affection amaigrissante et cachectisante, il est naturel de penser qu'il doit se produire, sous son action, des destructions tissulaires exagérées (M. Labbe et Mouzaffer (68). Il y a donc vraisemblablement une per-

(1) Rappelons que les chiffres se rapportent au litre de sang. Pour la signification des rapports cf. pages 14et 15.

turbation du métabolisme des matières protéiques. On a cherché à mettre en évidence chez les cancéreux une élimination exagérée d'azote et de soufre.

Fr. Muller pense que le cancereux détruit en proportion exagérée les protéines de ses tissus alors même que sa nourriture pourrait largement compenser ses pertes en azote.

Delbet et Desgrez (30) ont aussi constaté que l'azote éliminé est très nettement supérieur à l'apport ingéré. Ces auteurs ont dosé le soufre total dans l'urine des cancéreux, suivant la méthode de Moreigne. Ils ont pu établir les rapports suivants entre le soufre et l'azote :

0.10	0.08	0.18	0.12	0.09
0.08	0.09	0.25	0.38	0.36
0.16	0.08	0.07	0.39	0.07
0.18	0.23	0.08	0.23	0.25

On voit que ce rapport est extrêmement variable. Sur 20 cas : 2 fois il est sensiblement normal (0.18), 7 fois il est nettement supérieur et 11 fois il est inférieur. Ces auteurs expliquent cette grande variabilité par le fait que la tumeur peut, suivant son siège, contribuer à la destruction d'albumines inégalement riches en soufre.

Dans le métabolisme soufré au cours du cancer, le soufre neutre prend une importance particulière.

Voilà les résultats de quelques analyses, d'après Rosembloom et Stadtmuller :

Maladie	*S. total gr.*	*S. des sulfates gr.*	*S. éthéré gr.*	*S. neutre p. 100*	*SO/ST p. 100*	*SN/ST p. 100*
1° Cancer du rectum ..	0.83	0.61	0.06	0.22	73.9	26.1
2° — de l'estomac	1.33	1.06	0.09	0.27	79.7	20.3
3° — du sein et tub. pulmon.	0.60	0.49	0.047	0.11	81.7	18.2
4° Cancer de l'estomac	0.87	0.68	0.09	0.10	88.6	11.4

On peut voir que le soufre neutre est très augmenté, surtout dans les deux premiers cas.

Salkowski, Hess et Saxl ont trouvé une augmentation de l'acide oxyprotéique chez les carcinomateux.

Salomon et Saxl ont décrit une méthode pour la détermination du soufre neutre, qui serait un appoint précieux pour le diagnostic du cancer. Leur méthode consiste à détacher une position du soufre neutre urinaire par l'eau oxygénée et à la déterminer sous forme de sulfate de baryte. Il y a réactoin positive quand l'urine contient de 0 gr. 10 à 0 gr. 18 de sulfate de baryte pour 100 cc. d'urine. Sur 41 cas de carcinome, ces auteurs ont trouvé 30 résultats franchement positifs, 4 faiblement positifs, 1 douteux et 6 négatifs.

Petersen fit une étude critique de cette méthode. Il divisa ces sujets en 3 catégories :

1° *Individus non suspects de cancer* : Sur 26, 25 donnent une réaction négative.

2° *Malades suspects cliniquement du cancer* : Sur 20 cas, 13 furent positifs, 2 douteux et 5 négatifs.

3° *Cancéreux manifestes* : Sur 19 cas, 17 furent nettement positifs et 2 négatifs, concernant un ictérique et 1 cachectique.

Pribram trouva que seulement 60 p. % des cancéreux donnent une réaction positive et que le test de Salomon et Saxl est loin d'être spécifique.

D'autres auteurs (Alekseev, Mazzitelli, Greenwald, Capella, Cardoso-Pereira) ont conclu dans le même sens ; que cette réaction n'est pas spécifique du cancer et n'a aucune valeur diagnostique.

Voici le résultat de nos analyses des urines de cancéreux :

	S.T.	*S.O.*	*S.N.*	*S.T.*
1) Cancer du pylore non opérable	0.90	0.68	0.22	25.00
2) Cancer de l'estomac	1.22	0.96	0.26	21.31
3) Cancer du larynx avec cachexie	0.76	0.52	0.24	31.57

Malgré notre hypothèse, nous avons donc trouvé un soufre total diminué avec un rapport SN/ST supérieur à la normale dans les 2 cas seuls où les lésions étaient très avancées.

Soufre sanguin

La thiémie dans le cancer est généralement élevée (Lœper). Certains cancers peuvent donner jusqu'à 0 gr. 30 de soufre sanguin.

L'Hyperthiémie s'observe, d'après Lœper, non seulement chez les cancéreux infectés mais aussi quand il n'y a pas d'infection.

Cet auteur rapproche cette hyperthiémie de l'albumine paradoxale du cancer, qu'il a signalée avec Forestier et Tonnet et de l'amino-acidémie, constatée en particulier par M. Labbe, et qui résulte, comme la thiémie, de l'exagération de la destruction protéique dans l'ensemble de l'organisme ou de la destruction des cellules cancéreuses elles-mêmes.

Nous avons dosé le soufre sanguin de deux cancéreux. Voilà les résultats :

Cas	*S.T.* gr.	*S.O.* gr.	*S.N.* gr.	*SN/ST* p. %
1) Cancer du pancréas avec ictère	0.189	0.121	0.068	35.97
2) Cancer du pylore .	0.126	0.092	0.034	26.98

Nous retrouvons donc dans les deux cas une augmentation du soufre sanguin avec surtout une forte augmentation du rapport SN/ST.

La teneur en soufre des tissus cancéreux a été l'objet de recherches de nombreux auteurs.

Kahn et Cratty ont analysé les cendres d'un certain nombre de tumeurs malignes des différents organes et ils ont trouvé :

Cancer du	*Poids de l'échantillon examiné en gr.*	*SO^3 p. cent de cendres*
Foie (1)	28.2	1.71
Foie	27.5	2.42
Sein	19.5	3.98
Estomac	34.5	0.85
Sein	17.3	2.17
Utérus	23.7	2.75

(1) Rappelons que le foie normal contient, d'après Oidtmann, 0.92 p. % de soufre.

Il y a donc une forte accumulation de soufre dans les tissus cancéreux.

Même constatation a été faite par Robin et Bournigault, qui ont trouvé :

Dans le tissu de foie normal : 0.96 p. % de soufre total.

Dans la portion saine du foie cancéreux : 1.269 p. %.

Dans la portion transformée : 1.027 p. %.

Lesure a trouvé des chiffres encore plus élevés dans le foie cancéreux :

Partie saine : 7 gr. 15 p. % de soufre en SO^3.

Partie cancéreuse : 7 gr. 20 p. % de soufre en SO^3.

Kahn a constaté, d'autre part, une diminution du soufre dans les tissus sains des cancéreux.

On peut donc conclure qu'il y a spoliation de soufre de la part du cancer vis-à-vis des autres tissus de l'organisme.

On peut même parler d'une véritable carence soufrée, d'une destruction de l'équilibre du soufre dans les échanges cellulaires (Von Ries) (78).

Pour Leriche (de Joigny), il y a un déséquilibre chimique constant dans le cancer, qui se répercute aussi bien sur l'équilibre acido-basique et le pH des humeurs que sur les glandes endocrines dont les sécrétions sont viciées du fait de la carence des composés chimiques (qui constituent le statisme minéral de ces glandes : Lematte, Boinot et Kahane).

« Les minéraux, dit Leriche, accusent un déséquilibre à peu près total et ce sont les éléments tels que le Magnésium, le Silicium, le Calcium, le Soufre, le Phosphore, le Fer et le Manganèse ; dont les proportions normales assurent l'équilibre humoral et constituent l'armature de la cellule, qui accusent le plus fort déficit, alors que le tissu cancéreux se surminéralise en Sodium, en Potassium et en Soufre (Robin et Bournigault) (120) et se déminéralise en chaux et en fer. »

Cet auteur a appliqué dans le traitement du cancer, une méthode thérapeutique conforme à cette théorie, et où le soufre, ainsi que la levure (1) tient une place importante.

Cancer et Glutathion

On connaît la théorie de Warburg sur le développement des tumeurs ; le cancer résulte de l'absence d'oxygène dans les tissus et d'autre part les tumeurs montrent une exagération des échanges respiratoires du type embryonnaire.

Or, de multiples travaux sont venus montrer la haute teneur en glutathion des tissus cancéreux par opposition à la diminution du glutathion dans le sang des cancéreux.

Vœgtlin et Thompson (129) ont trouvé dans les tumeurs des teneurs en glutathion très élevées, et, pour eux, à mesure qu'elles se développent, les tumeurs collecteraient le glutathion du reste de l'organisme, qui diminue progressivement. Ils ont fait la remarque que les parties nécrosées des tumeurs ne contiennent pas de glutathion.

Bierieh, Rosenbaum et Kalle (cités par Blanchetiere) ont montré que la teneur en glutathion des tumeurs est en étroite relation avec le nombre d'éléments cellulaires, diminuant à mesure de leur disparition.

Lecloux, Vivario et Firket (75) ont, par de nouvelles expériences, confirmé les faits précédents. Mais ils font remarquer que cet accroissement du glutathion cellulaire ne constitue pas un caractère de malignité, car dans les embryons de souris, il existe autant, sinon plus, de glutathion réduit. Ils concluent donc que la forte teneur en glutathion serait simplement liée à l'exagération du métabolisme cellulaire. Cette interprétation (2) paraît, pour Blanchetiere, d'autant plus exacte que certaines tumeurs sont pauvres en catalyseurs sulfurés. Cet auteur cite Hommes, qui a trouvé

---

(1) C'est de la levure de bière qu'a été extrait le glutathion et, comme nous allons le voir, ce corps présente une grande importance dans le métabolisme des cancéreux.

(2) Lœper pense qu'il est aussi logique de supposer que l'élévation du glutathion peut être la cause de l'activité métabolique exagérée.

des tumeurs sarcomateuses anormalement pauvres en glutathion réduit, et d'autre part certaines tumeurs, telles que le sarcome de Rous, ont aussi une faible teneur en glutathion.

R. Hirsch (58-59) a repris ces très intéressantes recherches, qu'il a confirmées en grande partie.

Il a trouvé dans les tissus des animaux jeunes en pleine croissance une teneur très élevée en glutathion ; alors que dans le sang, elle est très basse. Il y aurait donc une grande différence de l'intensité des oxydo-réductions entre les tissus et le sang, pendant la croissance.

Hirsch (59) retrouve chez les cancéreux, les mêmes teneurs en glutathion. Dans les cas de cancer très évolué, il trouve constamment, un chiffre de glutathion très bas, comme si une forte baisse de la puissance d'oxydo-reduction du sang était nécessaire à l'évolution de la néoplasie.

Hirsch a appliqué ces théories, dans la thérapeutique du cancer, non sans quelque succès.

Binet et Malagrou (13) ont confirmé par de nouvelles expérimentations, les résultats précédents. Ils ont dosé le glutathion réduit dans des tumeurs cancéreuses, en inoculant le Bactérium tuméfaciens au Pelargonium zonale. Ils ont trouvé dans la tumeur en période d'évolution, un taux de glutathion beaucoup plus élevé que dans la feuille et dans la tige. Ils ont aussi constaté la disparition du glutathion, lorsque la tumeur se nécrose.

Enfin, tout récemment, Achard et ses collaborateurs sont venus confirmer la diminution de la glutathionémie chez les cancéreux. Mais cet accroissement du glutathion sanguin leur paraît en rapport avec l'anémie du sujet. Voici leurs résultats :

Maladie	*G.R.*	*G.T.*	*R.*	*R'*	*Nombre de gl. rouges*	*A.*	*B*
1) Cancer du foie	474.1	565.2	0.83	0.19			
2) —	257	368	0.7	0.42	2.600.000	9.9	4.2
3) Cancer du col utérin	410.6	627.3	0.65	0.52	2.900.000	13.7	7.4
4) Cancer du sein	421	701.8	0.6	0.66			
5) Cancer du rectum	327.5	514.6	0.63	0.56	3.700.000	8.8	5.

Toutes ces recherches en demandent naturellement d'autres. Cependant, il est évident que si l'étude du métabolisme du soufre n'arrive pas à élucider complètement le problème du cancer, il l'éclaire sous une aspect nouveau qui mérite toute l'attention.

Le Soufre dans les Anémies

Nous avons vu la présence constante et générale du soufre dans l'hémoglobine, ainsi que sa constante proportion avec le fer.

On peut facilement concevoir qu'une diminution du taux de l'hémoglobine peut amener une diminution, non seulement du fer, mais aussi du soufre qui nous intéresse. Il y aura donc une véritable carence du soufre constitutif du sang, avec, comme conséquence, une perturbation du métabolisme soufré de tout l'organisme et des échanges nutritifs en général.

Nous allons successivement étudier le soufre urinaire, le soufre sanguin et le glutathion dans l'anémie.

Le soufre total a peu retenu l'attention des chercheurs. S'il a été trouvé en cas d'anémie pernicieuse très diminué par von Moraczewski (101), les analyses des divers auteurs montrent des chiffres normaux, ainsi qu'on peut le voir dans ce tableau (d'après Strauss, in Kahn et Goodridge) :

Auteur	*N. total gr.*	*S. total gr.*	*S. éthéré gr.*	*S. neutre gr.*	*SN/ST p. %*
Schmidt	14.75	2.759	0.136	0.731	26
»	16.22	3.558	0.250	1.162	32
Taylor	7.15	2.066	0.704	0.141	6.8
Von Moraczewski ..	7.80	0.164	0.029	0.129	21
» ...	6.19	0.491	0.028	0.056	11
Strauss	13.37	2.042	0.216		

Von Moraczewski (101), ayant étudié, dans l'anémie pernicieuse, la quantité de soufre ingérée et son élimination par les urines et les fèces, trouva, dans les cas graves, une balance déficitaire en soufre.

Vannini (126), dans plusieurs cas de chlorose a trouvé une diminution nette de l'excrétion soufrée :

	S. par jour			
Cas	*total*	*Acide*	*Neutre*	*SN/ST p. %*
1)	1.04	0.83	0.21	20.20
2)	1.03	0.15	0.15	13.59
3)	0.97	0.26	0.26	26.80
4)	1.53	0.33	0.33	21.57

Le soufre oxydé a préoccupé les auteurs, surtout en ce qui concerne les sulfo-éthers.

L'excrétion de l'acide sulfurique a été trouvée faible dans l'anémie pernicieuse et proportionnelle à celle de l'azote (Von Stejskal et Erben).

L'élimination des *sulfo-éthers* est très variable suivant les auteurs : von Noorden, Conti et Vitale, Schmidt et Strauss l'ont trouvée *normale*, mais variant sur une grande étendue (de 0 gr. 072 à 0 gr. 201, d'après Schmidt, de 0 gr. 168 à 0 gr. 299 d'après Strauss).

Les chiffres obtenus par Vannini et par von Moraczwski ont été plutôt très bas (0.029 par jour).

Ces chiffres prouvent que les processus de putréfaction intestinale ne sont pas augmentés dans l'anémie (Vannini) (126).

Padoa, Meyer, Taylor, ont, par contre, trouvé dans des cas d'anémie sévère une augmentation des sulfo-éthers urinaires.

Bien plus significative est l'étude du soufre neutre.

Les processus oxydants sont diminués chez les anémiques, l'insuffisance hépatique y est fréquente et connaissant l'importance de l'excrétion du soufre neutre dans ces cas d'anémie sévère une augmentation des sulfoéthers urinaires.

Quelques auteurs seulement ont noté un taux normal (Stadthagen, Moraczewski) ou même diminué (Taylor) de soufre neutre.

Vannini (126), Schupper, de Rossi, Padoa, ont trouvé généralement une augmentation du soufre neutre dans les anémies secondaires à l'ankylostomiase, qu'ils ont attri-

buée, avec juste raison, à un ralentissement des processus d'oxydation dans l'organisme.

Cappezzuoli trouva, dans un cas d'anémie pernicieuse, 30,5 p. % de soufre neutre, et dans un autre à la période terminale 31,2 p. %.

Padoa a particulièrement étudié le métabolisme du soufre dans les anémies secondaires. Il trouva dans l'anémie due à l'ankylostomiase 26,3 p. % et 27,4 p. % de soufre neutre, 38,7 p. % dans l'anémie chez un tuberculeux pulmonaire, 25,7 p. % dans l'anémie secondaire à un cancer utérin, 25,8 p. % dans l'anémie splénique.

Nous avons trouvé dans deux cas d'anémie pernicieuse :

	S.T.	*S.T.*	*S.N.*	*SN/ST p. %*
1)	1.10	0.84	0.26	23.63
2)	0.76	0.56	0.18	23.71

Il y a donc diminution nette du soufre total avec légère augmentation du soufre neutre.

Reale et Velardi, Schmidt ont trouvé de même une augmentation notable du soufre neutre dans l'anémie pernicieuse.

Mêmes résultats ont été obtenus en analysant le soufre sanguin des anémiques. Nous avons trouvé dans deux cas d'anémie pernicieuse, une hypothiémie très marquée, avec une augmentation considérable du soufre neutre (20 p. % étant la moyenne normale, d'après Lœper) :

Cas	*S. total en gr.*	*S. oxydé en gr.*	*S. neutre en gr.*	*SN/ST p. %*
1)	0.056	0.038	0.018	32.1
2)	0.068	0.047	0.021	30.8

Ces chiffres ne font que confirmer les nalyses faites par E. Even dans deux cas d'anémie pernicieuse :,

Cas	*S.T.*	*S.O.*	*S.N.*	*SO/ST*
		en milligrammes		
1) Anémie pernicieuse plast...	32	17	15	0.53
2) Anémie pernicieuse plast. :				
a) avant l'opothérapie hépatique	36	21	15	0.58
b) après	72	45	27	0.62

On peut conclure,, d'après les résultats ci-dessus :

1° que le cœfficient du soufre neutre au soufre total est très augmenté, atteignant 46,8 p. % et 41,6 p. % (au lieu de 30,75 p. % d'après R. Even), avec la méthode néphélémétrique ;

2° que ce rapport qui représente le degré d'oxydation a été ramené à un chiffre normal (0.62) sous l'influence de l'opothérapie hépatique.

Rappelons encore que Haas a noté dans le sérum sanguin des anémiques une augmentation de l'indican.

Quant aux modifications du glutathion réduit du sang des anémiques, Achard et ses collaborateurs arrivent aux mêmes résultats, en les complétant seulement, que Varela, Duomarco et Vilar (127), qui ont noté une baisse du glutathion sanguin, baisse attribuée surtout à la diminution du nombre des globules rouges

Voici les conclusions de Achard, Mlle Levy et Guthmann (4) :

Le taux du glutathion réduit est extrêmement diminué chaque fois qu'il y a diminution du nombre d'hématies ; le glutathion total l'est aussi, quoique moins fortement. Le rapport $\frac{GR}{GT}$ est diminué, tandis que le rapport $\frac{GO}{GR}$ est le plus souvent augmenté. Quant au rapport A, qui représente la teneur d'un globule en glutathion réduit, il est, dans les cas d'anémies pernicieuses, très augmenté, il en est de même pour B, qui représente la teneur du globule rouge en glutathion oxydé.

Aussi, bien que la quantité du glutathion dans le sang soit diminuée, chaque hématie contient une quantité de glutathion plus grande. Ce fait peut être rapproché de l'élévation de la valeur globulaire en hémoglobine dans cette même affection.

Les auteurs ont noté, dès le commencement de l'opothérapie hépatique, une diminution du rapport B, qui se rapprochait du chiffre normal, tandis que l'augmentation du taux du glutathion réduit était beaucoup moins rapide.

CHAPITRE IX

MÉTABOLISME DU SOUFRE DANS LES MALADIES CHRONIQUES

LE SOUFRE DANS LE RHUMATISME CHRONIQUE

L'intérêt de l'étude du métabolisme du soufre dans le rhumatisme chronique est d'autant plus grand, qu'on connaît depuis longtemps l'emploi du soufre dans la thérapeutique de cette maladie.

Robin et Maillard (119) ont particulièrement insisté sur l'importance de la nutrition sulfurée du rhumatisant. Ils ont, avec juste raison, rappelé que le « cartilage nécessaire à l'intégrité des surfaces articulaires, a pour caractéristique constitutionnelle l'acide chondroitine-sulfurique, composé du soufre ; d'autre part, disent ces auteurs, la présence de mucine dans diverses pièces des régions articulaires (tendons, capsule) et dans la synovie, permet de penser que la bonne et abondante utilisation du soufre n'est pas indifférente à l'intégrité de l'appareil articulaire. »

Si, à leur suite, de nombreux auteurs ont étudié l'heureuse influence de la thérapeutique soufrée sur le rhumatisme chronique, bien peu se sont attachés à une étude approfondie du métabolisme du soufre, afin d'essayer de donner une explication scientifique de ces résultats.

Les seules recherches intéressantes sur le rôle du métabolisme du soufre dans le rhumatisme chronique déformant ont été effectuées par Cawadias (24). Cet auteur est arrivé à la conclusion que cette affection est dûe à un trouble du métabolisme du soufre et des protéines, trouble provoqué par une altération des organes régulateurs de ce métabolisme (foie, thyroïde).

Il s'agirait, pour cet auteur, d'une véritable « déminéralisation » soufrée.

Cawadias (24) a, en effet, trouvé au cours du rhumatisme chronique, de l'insuffisance thiopexique, qui se traduit par un excès de soufre urinaire et une augmentation

de la valeur du cœfficient $\frac{\text{S. TOTAL}}{\text{N. TOTAL}}$ (1).

Ainsi :

Cas	*S. total des urines de 24 heures*	*S/N*
KAR	3 gr. 12	1/3
PROC	3 gr. 50	1/3
PAN	3 gr. 72	1/3,5
KOTS	4 gr. 20	1/4,5
PAP	3 gr. 60	1/2,5

Au cours de l'amélioration de la maladie, après un traitement par le soufre colloïdal, la thiopexie est devenue normale.

La fonction de thioxydation a été trouvé, dans la grande majorité des cas, normale :

Cas	*SN/ST p. %*
KAR	17
PROC	18
PAN	24
KOTS	16
PAP	20

L'excrétion des sulfo-conjugués est le plus souvent accrue, dans la période active (Cawadias) (24) :

Cas	*Sulfo-conjugués par 24 heures*
KAR	0.26
PROC	0.87
PAN	0.60
KOTS	0.58
PAP	0.50

(Le chiffre normal varie de 0.10 à 0.35 par 24 heures.)

---

(1) D'après Cawadias (24) le cœfficient $\frac{\text{S. total}}{\text{N. total}}$ est comme $\frac{1}{6}$ ou $\frac{1}{10}$ Lorsque dans ce rapport l'élément soufre augmente, il y a excès d'élimination de ce corps ou insuffisance de la fonction thiopexique. Lorsque l'excrétion du soufre total est exagérée, sans qu'il y ait modification du rapport $\frac{S}{N}$ on ne peut pas parler d'un trouble de la fonction thiopexique, il y a dans ce cas une exagération du catabolisme général des protéines et non pas particulièrement des protéines sulfurées.

Chez un de ses malades, Cawadias a constaté une excrétion des sulfo-éthers revenue à la normale après traitement par le soufre colloïdal :

Avant le traitement 0.53
Après le traitement ..... 0.24 à 0.27

Cette augmentation des sulfo-conjugués avait déjà été trouvée par A. Robin, qui l'attribua aux putréfactions intestinales.

Cawadias, n'ayant pas constaté chez ses malades des signes de putréfaction intestinale, attribue cette surproduction de corps aromatiques à un catabolisme anormal des protéines et peut-être à une perte d'acide chondroitine-sulfurique, qui est un élément important de la constitution du cartilage.

Les diverses causes toxi-infectieuses du rhumatisme, agissent, d'après Cawadias, sur les organes régulateurs du métabolisme du soufre, c'est-à-dire le foie et la glande thyroïde, plus ou moins prédisposés, déterminant des troubles de ce métabolisme et de celui des protéines.

Nous connaissons bien, en effet, le rôle du foie. Quant à la thyroïde, il est très probable qu'elle joue un rôle assez important dans le métabolisme du soufre.

Lœper, Lemaire et Tonnet ont constaté que cette glande libère, comme la rate, une notable quantité de soufre, la thiémie étant beaucoup plus élevée dans le sang efférent que dans le sang afférent (0.60 et 0.27 de soufre) et que, d'autre part, elle est assez riche en glutathion, malgré qu'elle soit très pauvre en soufre (0.02 p. % de soufre d'après Lœper).

Mais les *parathyroïdes* paraissent avoir un rôle beaucoup plus important dans la nutrition sulfurée, et en particulier dans le rhumatisme chronique déformant.

L'influence de ces glandes sur le métabolisme du calcium a été maintes fois étudiée. Des travaux récents, dus surtout à Oppel et Leriche, ont incriminé l'hyperfonctionnement parathyroidien parmi les causes de certains rhumatismes chroniques et ont préconisé l'ablation des parathy-

roides comme traitement de cette maladie. L'hypercalcémie, considérée comme un test d'hyperfonctionnement, y est fort inconstante et ne saurait être considérée comme telle, d'après Lievre.

Cependant, le traitement de certaines formes ankylosantes de rhumatisme par l'ablation des parathyroïdes, a enregistré quelques succès.

L'action de ces glandes sur le métabolisme du soufre a été étudié par Greenwald (56). Cet auteur, pratiquant chez plusieurs chiens la parathyroidectomie, observa, immédiatement après l'opération, un accroissement net du soufre total. L'augmentation concernait aussi bien le soufre des sulfates que le soufre neutre ; le soufre éthéré resta inchangé. Le rapport $\frac{\text{S. des sulfates}}{\text{S. total}}$ variait de 53.92 à 62.96 p. %.

Mais — et ceci nous paraît très important — à partir du 7e jour après l'opération, l'excrétion du soufre total diminua, de même en plus petite quantité le soufre des sulfates, et par conséquent le rapport du soufre des sulfates au soufre total, s'éleva, preuve d'une meilleure oxydation; d'autre part, l'excrétion des sulfoconjugués baissait.

Ces constatations nous paraissent très intéressantes, en ce sens qu'elles pourraient expliquer, par une amélioration de la nutrition soufrée, l'action de la parathyroidectomie préconisée comme traitement dans le rhumatisme chronique. Cette hypothèse demanderait à être confirmée.

La thiémie n'a été étudiée jusqu'à présent par aucun auteur.

Nous avons dosé le soufre sanguin dans deux cas de rhumatisme chronique déformant, et avons trouva les résultats suivants :

Cas	*ST*	*SO*	*SN*	*SN/ST p. %*
1)	0.067	0.053	0.014	20.89
2)	0.058	0.047	0.015	25.86

Il y a donc hypothiémie, ce qui ne cadre pas avec l'hyperthiémie trouvée par Cawadias. Le rapport du soufre neutre au soufre total est normal dans un cas, augmenté dans l'autre, ce qui nous fait penser qu'il y a, dans certains cas, au moins, une insuffisance des oxydations dans l'intimité des tissus.

Le dosage du glutathion réduit du sang dans le rhumatisme chronique n'a donné à Achard aucune indication intéressante. Voici, à titre d'indication, quelques chiffres :

GR	*GT*	*R*	*R'*
482,4	625,3	0,77	0,29
508,9	610,7	0,83	0,19
447,1	610,8	0,73	0,36
537,4	755,9	0,70	0,40

La teneur en soufre de l'épanchement articulaire serait intéressante à étudier.

Y aurait-il une déperdition soufrée au niveau des cartilages et des tendons articulaires ?

Et le soufre agirait-il en thérapeutique comme « un spécifique de l'organe articulaire » (Lœper et Vahram).

Jeanneney (63) le croit volontiers en disant que « le soufre colloïdal semble déterminer une régression des modifications métaplasiques des tissus articulaires, à telle enseigne que leurs cellules, transformées en cellules d'un autre type, se différencient à nouveau pour constituer un organe articulaire normal ».

Cawadias ne croit pas que l'augmentation du soufre total urinaire soit due à une destruction des cartilages artilaires.

Les opinions demandent naturellement confirmation. Nous pouvons conclure d'après les recherches de Cawadias, en partie complétées par nous, que le rhumatisme chronique est, dans certains cas et en partie seulement, une affection par ralentissement de la nutrition sulfurée, qu'un traitement adéquat pourra corriger.

LE SOUFRE DANS D'AUTRES MALADIES ARTICULAIRES ET OSSEUSES

Le Soufre dans la goutte

La goutte est une maladie diathésique, se rapprochant de certains rhumatismes chroniques, et caractérisée par un excès d'acide urique dans le sang, lié à un trouble du métabolisme des substances albuminoïdes, en particulier des nulcéo-protéides (L. Ramond).

L'analyse des urines a montré à Bouchard, avant et après l'attaque, de l'hypoazoturie, au moment de l'accès de l'hyperazoturie.

Kahn et Goodridge (66) ont trouvé que l'excrétion du soufre dans la goutte a une marche parallèle à celle de l'azote.

Il doit donc y avoir, au moins au moment des accès, une augmentation de l'excrétion du soufre total dans les urines.

Nous n'avons pas pu confirmer ce fait, n'ayant pas eu de malades à notre disposition.

Mais les travaux déjà anciens (1898) d'Œchsner de Coninck (104) relèvent cette hyperthiurie avec une diminution constante du soufre oxydé, ce qui n'est pas pour nous étonner, la goutte étant une maladie par ralentissement des processus oxydants organiques.

Tout ralentissement de la nutrition, dans le sens où Bouchard a employé ces mots, trouve son expression clinique dans le chiffre des sulfates (O. de Coninck).

Magnus Levy, ayant constaté une augmentation notable de l'indican urinaire, attribue l'attaque de goutte à une exagération des putréfactions intestinales.

Skorczewski a montré que sous l'influence de l'atophan, l'excrétion du soufre neutre augmente ; le radium n'a, par contre, aucune influence sur l'excrétion soufrée.

Angelo a remarqué, sous l'influence d'inhalations d'oxygène, un abaissement notable du soufre neutre (dans un cas, la réduction fut de 29 à 22,1 p. %).

Reale, Van Noorden ont trouvé du sulfate de calcium dans l'urine des goutteux et des arthritiques.

Les tophis de goutte sont constitués par 32 p. % de matières organiques et 36 p. % d'urates, surtout urate de sodium, accessoirement par des sels de calcium ; urates, phosphates, carbonates et aussi oxalates (Lœper). On y trouverait en outre de la cholestérine (Minkowski, Chauffard), et des traces de soufre (Spragne).

Soufre et Ostéomalacie

Le métabolisme du soufre dans cette maladie a éte étudié presque exclusivement par Le Crudden, auquel nous empruntons tous les détails (1).

Cet auteur, en collaboration avec Goodthwait, Painter et Osgood a publié le cas d'une jeune fille atteinte d'ostéomalacie chez laquelle on a étudié la balance minerale avant et après l'ablation double des ovaires, pratiquée comme moyen thérapeutique.

Avant l'opération, ils ont constaté une grande rétention de soufre et une rétention proportionnellement moins importante d'azote et en outre une perte notable de calcium, comme on peut juger d'après cette analyse de l'urine, des fèces et de la nourriture.

	CaO	*MgO*	*P2O5*	*S*	*N*
Urine totale de 8 jours ..	3,859	0,667	8,810	1,517	51,040
Fèces	1,800	1,348	3,560	1,666	11,980
Total excrété	5,660	2,015	12,370	2,680	63,020
Nourriture	4,560	2,207	12,050	7,150	69,120
Retenu par le corps, en gr.	—1,100	+0,192	—0,320	+4,470	+6,100
Rétention p. 100	— 24	+9	— 27	+ 63	+9

La castration a eu pour effet une moindre rétention de soufre, mais une plus grande rétention d'azote, de sorte que le rapport du soufre retenu à l'azote était dans la première période de 73 à 100, et dans la deuxième de 25 à 100, donc beaucoup plus près de la normale. Quant à l'excrétion

(1) in Kahn et Goodrige.

de calcium, elle fut beaucoup plus faible, quoique restant au-dessus de la normale.

Mc Crudden et Fales ont par la suite rapporté leurs études sur le métabolisme osseux dans un cas d'ostéomalacie chez une femme de 42 ans :

	N	*CaO*	*MgO*	*S*	P^2O^5
Urines	99,68	3,344	1,151	7,112	19,112
Fèces	11,72	18,800	3,400	1,024	15,570
Total excrété .	111,40	22,140	4,550	8,140	34,680
Total ingéré ..	121,40	21,170	4,690	10,030	35,550
Rétention	10,		0,14	1,890	0,870
Perte		0,970			
Rétention p. %	+8,3	—4,6	+3,	+18,8	+2,4

La rétention du soufre est, de même, proportionnellement plus grande que celle de l'azote. Cet excès de thiopexie doit être imputé à l'os, comme on peut en juger d'après l'analyse suivante de Mc Crudden :

	Os d'ostéomalacie pour 100	*Os normal pour* 100
CaO	15,44	25,85
MgO	0,57	0,14
P^5O^2	12,01	19,55
S.	0,55	0,14

Ainsi donc, en cas d'ostéomalacie, il y a une diminution de la teneur en calcium et en phosphore de l'os malade, tandis qu'il y a augmentation notable du soufre et du magnésium.

Rapprochons de cet accroissement de la fonction thiopexique, l'excès de thiopexie rencontrée par Goodthwait, Painter et Osgood, dans une cas d'*arthrite hypertrophique*, où 60 p. % du soufre ingéré étaient retenus.

Il s'agirait dans ces cas d'un phénomène de défense (Cawadias).

Soufre et Rachitisme

Le métabolisme du soufre dans le rachitisme a été spécialement étudié par Schwarz, auquel nous empruntons les analyses ci-dessous (1) :

Cas	*N. total*	*S. total*	*S.O.*	*S. des sulfates*	*Sulfo éthers*
1)	4,455	0,389	0,258	0,243	0,015
2)	4,970	0,366	0,271	0,254	0,017
3)	6,690	0,456	0,430	0,410	0,020

Cas	*S.N.*	*SO/ST*	*S. des sulfates ST*	*S. éth. ST*	*SN / ST*	*S / N*
1)	0,131	66,0	62,4	3,6	33,6	8,7
2)	0,095	74,0	59,4	5,6	26,	7,3
3)	0,026	94,3	89,9	4,4	5,7	6,8

Ce qui frappe dans ces analyses c'est l'augmentation notable du soufre neutre dans les premiers cas.

Rappelons que l'excrétion du soufre chez l'enfant normal est plus basse que chez l'adulte (Schwarz, Padoa).

Oechsner de Conninк (104) a trouvé que chez les enfants rachitiques les oxydations sont faibles : l'oxydation du soufre à l'état de sulfates donne les chiffres les moins élevés par rapport à ceux que fournissent les enfants bien portants (0 gr. 820, 0 gr. 827, 0 gr. 824 par litre, au lieu de 1 gr. 716, 1 gr 674, 1 gr. 734 par litre).

Le soufre dans la néphrite chronique

L'étude du *soufre urinaire* dans la néphrite chronique a donné à Voirin les résultats suivants :

Le *soufre total* est éliminé à une moyenne de 1 gr. 37, donc au-dessous de l'excrétion normale. Voirin attribue cette diminution au régime lacté intégral, dans lequel les sulfates et le soufre de la caséine sont en faible quantité, au mauvais état du filtre rénal, enfin à l'élimination probable du soufre dans la sueur et dans le liquide de l'œdème.

(1) in Kahn et Goodrige.

Le *soufre acide* est également diminué, atteignant à peine 1 gramme. Les *sulfo-éthers* se trouvent dans un rapport normal avec les sulfates.

Quant au soufre neutre, son rapport avec le soufre total est de 17,5 p. %, donc normal. Ces résultats sont dus, pour Voirin, à l'intégrité de la fonction hépatique.

Les résultats de nos analyses diffèrent sensiblement de ceux de Voirin.

Nous avons, en effet, trouvé une excrétion beaucoup plus élevée de soufre total, avec une diminution notable du rapport SN/ST :

		Soufre exprimé en SO^3 par litre		
Cas	*ST*	*SO*	*SN*	*SN/ST p. %*
1)	2,08	1,85	0,23	11,05
2)	1,98	1,74	0,24	12,12

Le rapport $\frac{N}{S}$ a été étudié dans la néphrite uranique expérimentale par H. O. Mosenthal. D'après cet auteur, le rapport $\frac{N}{S}$ resterait constant dans ce cas.

La thiémie, dans les néphrites chroniques a été l'objet d'étude de la part de Lœper. Cet auteur avait constaté, dès 1901, que la ligature des uretères chez l'animal provoque une augmentation de la teneur en soufre du sang.

Dans les néphrites chroniques, la thiémie est très élevée, pouvant atteindre 0 gr. 40 et même 0 gr. 65, et a une marche parallèle au taux de l'urémie, sans qu'on puisse cependant, établir une proportion stricte (Lœper).

Nous avons dosé le soufre sanguin dans deux cas de néphrite chronique avec hypertension et avons trouvé les chiffres suivants :

	Urée	*ST*	*SO*	*SN*	*SN/ST*
Malades	*p. 1000*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*p. 100*
1)	0,98	0,2304	0,1728	0,0576	24,78
2)	1,30	0,2850	0,2120	0,0730	29,12

On voit, d'après nos recherches, que le rapport d'oxydation prouve une insuffisance de cette fonction, attribuable

à l'atteinte rénale et peut-être aussi à une atteinte hépatique concomittante.

Dans un cas de néphrite chronique saturnine, R. Even a de même trouvé une diminution notable du cœfficient sulfatémique :

en milligrammes

ST	85	SO	
SO	36	——	= 0,42
SN	49	ST	

Michelis (98), en recherchant la teneur en soufre organique du sérum sanguin de 37 malades de reins, trouva une importante rétention de soufre sanguin (jusqu'à 15 fois le taux normal) dans tous les cas de néphrite chronique ; cette rétention n'a pas été observée dans les cas de tuberculose rénale, de néphrose lipoodique, de congestion rénale.

Cet auteur trouva une certaine proportionnalité entre la gravité d'évolution de la néphrite et le degré de rétention du soufre, de sorte que pour lui, le dosage du soufre sanguin serait un bon moyen de pronostic dans cette affection.

Nous devons rapprocher de ces constatations l'existence dans le sang des néphritiques, d'une forte proportion d'indoxyle.

« Il est certain, écrivent Flurin et Mathieu de Fossey (47), que le rein joue un rôle important dans l'excrétion des corps aromatiques et que son insuffisance fonctionnelle dans les néphrites est capable de provoquer une rétention de ceux-ci. »

De Lacroussille avait déjà (1901) attribué à l'indoxyle certains troubles d'auto-intoxication dans la néphrite chronique.

Obermayer et Popper (1911) ont fait de l'indoxylémie un test de l'urémie.

G. Giraud (52) a fait une revue critique de cette rétention indoxylémique dans la néphrite chronique. Il rappelle que le taux normal d'indoxylémie est, d'après Haas, de moins de 0,0018 p. 1000. En cas de mauvaise perméabilité du rein pour les corps azotés, l'indoxylémie augmente dans des proportions allant jusqu'à 0,5 et même 0,10 p. 1000.

d'après Baar. Haas, Tcherkoff voient dans l'indoxylémie un test délicat d'insuffisance rénale. Klein, Becher ont aussi insisté sur l'accroissement de l'indoxyle au cours des néphrites urémigènes seulement, et ont trouvé un certain parallélisme entre l'hyper-indoxylémie et l'augmentation de l'urée d'une part, de l'azote résiduel sanguin d'autre part.

Mais ces faits sont contestés, en partie tout au moins par Derrien, Giraud et Mlle Giraud. Pour ces auteurs, la constatation d'un hyper indoxylémie, si elle est bien un témoin de l'insuffisance rénale, est aussi de l'exagération des putréfactions intestinales, qui sont sujettes à des grandes variations. « L'index indoxylémique, écrit Giraud, parce qu'il exprime la rétention d'un produit irrégulier et accidentel du métabolisme des protéiques, est susceptible de varier trop largement, à la production du fait de facteurs extrarénaux, pour qu'on puisse l'ériger en un test diagnostique et pronostique sûr et équilibré de l'imperméabilité du rein aux corps azotés. »

Concluons cependant, avec F. Rathery, que la recherche de l'indoxylémie fournit un moyen de plus pour apprécier les rétentions azotées dans les néphrites.

Le Soufre dans le Diabète

M. et H. Labbe (70) distinguent deux catégories de diabètes :

1° Le diabète sans dénutrition azotée, où il n'y a qu'un trouble du métabolisme hydrocarboné ;

2° Le diabète avec dénutrition azotée, où il y a en plus:

a) Un trouble du métabolisme des graisses, caractérisé surtout par la combustion incomplète des corps acétoniques et qui amène à l'état d'acidose ;

b) Un trouble du métabolisme azoté, caractérisé par la déperdition d'azote, due à une destruction exagérée des protéines organiques, et par l'évolution incomplète des matières azotées qui s'arrêtent en partie au stade d'acides aminés, d'ammoniaque, de créatine, et forment ainsi moins d'urée qu'à l'état normal.

Le diabète avec dénutrition azotée est la plus grave des maladies, où l'on observe la plus profonde, la plus inéluctable des décompositions organiques (M. Labbe).

Dans cette variété, l'ammoniurie est exagérée, de même que l'amino-acidurie; le cœfficient d'imperfection uréogénique de Maillard est très élevé.

L'élimination du soufre étant le plus souvent proportionnelle à celle de l'azote, il faut s'attendre à trouver dans le diabète simple, maladie par ralentissement de la nutrition, une diminution du soufre tant urinaire que sanguin, avec un cœfficient d'oxydation au-dessous de la normale ; dans le diabète grave par contre, où il y a désintégration tissulaire, une augmentation du Soufre urinaire et sanguin (compte tenu du régime strict, qui produit une baisse assez considérable), avec une augmentation absolue et relative du Soufre neutre.

Soufre Urinaire

Les résultats de différents auteurs (cités par Kahn et Goodridge (66), assez discordants, nous paraissent trouver une explication dans nos hypothèses.

Gaethgens a été un des premiers à s'occuper de l'analyse du soufre urinaire des diabétiques. Il a trouvé une augmentation fréquente du soufre total. Chez un diabétique qui faisait de la fièvre et qui mourut, le soufre urinaire augmenta progressivement avec la température

JOUR	*Vol. cc*	*Glucose gr.*	*SO_3 en gr.*
1°	1900	81.7	2.635
5°	1910	82.1	2.975
10°	1700	71.4	3.423
14°	2165	119.0	4.243

Reale et Velardi ont trouvé une augmentation marquée du soufre neutre urinaire, allant jusqu'à 46 et même 61.4 pour cent de soufre neutre.

Ils ont noté la diminution de cette fraction soufrée avec l'abaissement du sucre urinaire.

Rosenbloom et Stadmuller ont donné les résultats d'analyse des diverses proportions du soufre urinaire de dix

diabétiques, soumis au régime antidiabétique strict :

Cas	S. total	S. oxydé	S. éthéré	S. neutre	SO/ST	SN/ST	Observations
1)	1.40	0.890	0.059	0.151	85.50	14.5	Diab. sucré avec gangrène des orteils
2)	0.893	0.635	0.055	0.258	71.10	28.8	Diab. simple
3)	1.610	1.216	0.073	0.394	75.50	24.4	Diab. avec gangrène du du pied
4)	0.840	0.790	0.033	0.050	94.00	5.9	Diabète avec gangrène (mais pas de glycosurie)
5)	0.822	0.689	0.086	0.133	83.80	16.1	Diabète simple
6)	1.090	0.851	0.116	0.239	78.10	21.9	Diabète simple
7)	1.970	1.214	0.121	0.726	63.10	36.8	Diabète (50 gr. de pain tolérés).
8)	0.924	0.728	0.099	0.196	78.80	21.2	Diabète simple
9)	0.404	0.275	0.021	0.129	68.10	31.91	Diabète simple
10)	0.370	0.300	0.030	0.070	80.70	19.3	Léger diabète sucré

Ces résultats contradictoires trouveraient peut-être une explication dans les hypothèses que nous avons énoncées plus haut.

La moyenne d'élimination quotidienne du soufre total est très inférieure à la normale : 0 gr. 94, mais on trouve en général des chiffres élevés dans les cas graves (sauf pour le cas 7, où le chiffre élevé est peut-être dû au régime moins sévère) ; des chiffres bas dans les cas légers.

La moyenne de soufre neutre est de 0 gr. 21, et par rapport au soufre total, de 22,08 p. %, donc légèrement augmentée quant aux proportions de chaque cas, les chiffres sont par trop contradictoires, pour qu'on puisse en déduire une conclusion.

Devant ces résultats, nous avons voulu nous faire une opinion personnelle. Mais nous n'avons eu à notre disposition que deux diabétiques, qui malgré leur taux élevé de glycosurie, ne présentaient pas de signes d'acidose. Nous n'avons donc pu confirmer qu'en partie nos hypothèses. Nous avons trouvé, en effet, dans le diabète simple, une diminution du soufre total urinaire avec une légère aug-

mentation du soufre neutre :

Cas	Vol. urines en 24 h.	Glucose par litre	S. total gr.	S. exprimé en SO3 par litre S. oxydé gr.	S. neutre gr.	SN/ST p. %	S. total en 24 h.
1)	2.500	37	0.36	0.28	0.08	22.22	0 gr. 90
2)	2.100	24	0.42	0.33	0.09	21.04	0 gr. 882
3)		29	0.80	0.60	0.20	25.00	

Sérum sanguin

Campanacci (20), a trouvé dans le sang circulant chez les diabétiques aussi bien que chez le chien dépancréaté, un certain degré d'hypothiémie, avec une diminution du soufre oxydé et une augmentation absolue et relative du soufre neutre.

Il est arrivé à considérer le pancréas comme l'organe régulateur du métabolisme du soufre. Son altération fréquente dans le diabète, ainsi que la diminution du taux du soufre sanguin dans cette affection, l'ont amené à cette hypothèse que le diabète est dû à une carence du soufre qui se traduit par une diminution de l'excrétion d'insuline (1).

Voici quelques résultats des analyses de Campanacci effectués sur les chiens privés de pancréas et sur les diabétiques :

	Glycémie pour 1000	S. total	SO	SN	SN/ST p. %
Chien pancréatectomisé (opération subtotale)	2.42	0.095	0.063	0.032	33
Chien pancréatectomisé (opération totale) ..	4.00	0.050	0.017	0.033	66
DIABETIQUE	2.85	0.085			
—	2.21	0.075	0.049	0.028	34
—	2.07	0.066	0.046	0.020	30
—	2.74	0.055	0.040	0.015	27

Il y a donc une hypothiémie relative dans le diabète expérimental ou humain. Mais ce qui frappe surtout, c'est l'augmentation du soufre neutre. Loeper en trouve l'explication : *a*) d'une part dans l'accentuation dans l'organisme du diabétique des processus de désintégration tissulaire

(1) Rappelons en effet que l'insuline contient, d'après Abel et Geiling (1), 48 p. % environ de soufre.

(l'augmentation fréquente de l'azote aminé circulant, en est aussi une preuve) ; *b*) D'autre part, dans la diminution, chez les diabétiques, de la fonction externe du pancréas, ayant comme conséquence, une moindre production de soufre d'origine exogène (1) (ceci explique surtout la diminution du soufre total).

Paolini et Cocuzza (109-110), ont repris les recherches de Campanacci, avec l'objet précis de voir si la thiémie des diabétiques subit des variations constantes telles qu'on puisse leur attribuer une valeur diagnostique et même pronostique. Ils ont fait des recherches dans le champ expérimental et clinique.

Leurs résultats diffèrent de ceux de Campanacci et leurs recherches qui ont porté sur 3 chiens dont ils ont enlevé les 9 dixièmes du pancréas et sur 4 diabétiques, contredisent en partie, ceux de Campanacci.

Voici le résultat des analyses concernant le 1er chien :

	Glutathion				*SN/ST*
	p. %	*ST*	*SO*	*SN*	*p. %*
Jour de l'opération	13	0.22	0.17	0.05	22.7
2 jours après	13	0.26	0.17	0.08	30.2
4 jours après	15	0.28	0.18	0.10	35.7
6 jours après	16	0.305	0.185	0.12	39.2

Voici les résultats concernant les diabétiques qui étaient soumis au régime diabétique mixte.

	Glycémie	*Glutathion*				*SN/ST*
Sujets	*p. 1000*	*p. 100*	*ST*	*SO*	*SN*	*p. 100*
P.D. ...	2.8	32	0.0612	0.0122	0.049	81.7
R.M. ..	2.	23.3	0.098	0.049	0.049	50
M.D. ..	1.9	22.5	0.05	0.03	0.02	40
F.R. ...	2.	23	0.078	0.04	0.038	48.7

Analysant ces résultats, on constate dans le diabète expérimental, une forte augmentation du soufre total, et surtout une très notable proportion de soufre neutre. D'autre part, dans le diabète humain il y a une remarquable augmentation du soufre neutre, tandis que le soufre total

(1) La quantité de soufre protéique alimentaire varie avec l'activité des ferments pancréatiques. » (Lœper).

reste dans ses limites normales, et que le soufre oxydé est diminué.

Le trouble du métabolisme du soufre est dû, pour Paolini et Cocuzza, à l'altération (fréquente chez les diabétiques) du métabolisme protéique lui-même, avec lequel le soufre est en rapports intimes.

Nos analyses nous ont donné les résultats suivants :

Sujets	*Glycémie p. ‰*	*ST*	*SO*	*SN*	*SN/ST p. %*
1	3 gr. 70	0.320	0.275	0.045	14.06
1 bis	4 35	0.179	0.134	0.045	25.14
2	1 80	0.088	0.069	0.019	21.57

Dans le premier cas, il s'agissait d'une malade qui se trouvait dans le coma. L'existence de l'hyperthiémie nous incline à penser qu'il s'agissait d'une forme de diabète avec dénutrition. Nous avons analysé le sang de la même malade, quelque temps après sa sortie du coma et nous avons pu constater qu'avec l'amélioration obtenue par un traitement insulinique intense, la thiémie avait beaucoup diminué, mais elle persistait à rester au-dessus de la normale, malgré un taux glycémique très élevé.

Le deuxième cas, concernant un diabète bénin, nous a montré une thiémie normale.

Quant au cœfficient sulfatémique, il s'est trouvé fort variable, mais avec plutôt augmentation.

Nos résultats paraissent donc confirmer les recherches expérimentales de Paolini, mais contredisant par contre, ceux de Campanacci, Aussi pensons-nous que la question n'est pas encore tranchée, et de nouvelles recherches s'imposent.

Diabète et Glutathion

Nombreux sont les auteurs qui ont dosé le glutathion du sang des diabétiques.

Les Japonais Jizuka, Kitamura et Imanishi ont trouvé une diminution du glutathion réduit.

Paolini et Cocuzza (109, 110), l'ont, par contre, trouvé augmenté aussi bien dans le diabète humain que dans le diabète expérimental. Ils expliquent cet accroissement du

glutathion par le fait même de l'ablation du pancréas; le tripeptide n'étant plus fixé et utilisé par cette glande, reste dans le courant circulatoire où il augmente. Il se passe donc le même phénomène que dans la surrénalectomie ? Cette glutathionémie est-elle de longue durée ?...

Les auteurs ne peuvent l'affirmer, les chiens n'ayant survécu à l'opération que peu de jours. Chez l'homme diabétique, ils ont constaté que l'augmentation du glutathion est en rapport étroit avec la glycémie. Ils n'ont pas trouvé à ce phénomène, une explication satisfaisante. Paolini et Cocuzza furent les seuls à avoir trouvé de l'hyperglutathionémie dans le diabète sucré.

Les travaux de Campanacci et Negri (21), montrent en effet, que le taux du glutathion réduit dans le sang veineux des diabétiques est diminué de 20 pour 100 environ. Cette diminution n'est pas proportionnelle à la quantité de globules rouges. Elle n'est pas en rapport ni avec l'hyperglycémie, ni avec l'acidose. L'insuline, de même que l'administration de soufre, est capable de faire accroître le taux de glutathion sanguin des diabétiques. La recherche du glutathion dans l'insuline, ainsi que dans la poudre des ilôts de Langerhans, a été constamment positive. Campanacci et Negri (21), ont trouvé une quantité notable de glutathion dans le tissu pancréatique normal. Dans deux cas de diabète mortel, ils ont constaté une diminution particulièrement marquée du glutathion contenu dans le pancréas (et aussi dans les surrénales).

Les résultats de leurs recherches semblent établir l'interdépendance des rapports entre le métabolisme du soufre et le métabolisme des hydrates de carbone.

Varela, Apolo, et Vilar confirment les résultats de Campanacci. Ils ont constaté au cours du diabète de l'hypoglutathionémie sans qu'il y ait un rapport avec la gravité du diabète. Ils ont trouvé un taux normal de glutathion seulement dans les cas traités par l'insuline.

Cemtanni et Collinelli ont provoqué une élévation du glutathion sanguin chez les diabétiques par l'administration de préparations soufrées.

Arnovlyevitch a étudié le rapport entre le taux du glutathion sanguin et la glycémie chez les diabétiques. Le chiffre de la glycémie chez l'homme normal variant entre 85 et 110 milligrammes pour 100 cc. de sang ; d'autre part, le taux du glutathion oscillant entre 35 et 45, il en résulte que le rapport glycémie-glutathionémie est de 2,5 environ chez les diabétiques avec hyperglycémie présentant une hypoglutathionémie, le rapport se trouve de ce fait augmenté à 8 ou 9. L'auteur a remarqué que le glutathion sanguin augmente progressivement pendant que la glycémie baisse. Cette augmentation est beaucoup plus lente que la baisse de la glycémie, et il semble que la glutathionémie s'accroît seulement lorsque le taux glycémique est stabilisé. Pour Arnovleyevitch, l'établissement du rapport glycémie-glutathionémie serait intéressant pour le bilan d'un diabétique.

Les recherches récentes de Achard, Mlle Lévy et Guthmann (4) montrent aussi une diminution de la glutathionémie chez les diabétiques. Mais ces auteurs n'ont pas constaté de rapport entre la glutathionémie et la glycémie. Ils ont, par contre, noté une diminution plus accentuée du glutathion dans les cas où il y avait acétonurie. Cette hypoglutathionémie s'accompagne d'autre part de la diminution des rapports A et B (voir chap. Glutathion).

Quoique les résultats des nombreux auteurs ne soient pas toujours concordants, ils font ressortir cependant toute l'importance du métabolisme du soufre dans le diabète et celle du rôle qu'y jouent le pancréas et le foie, glandes dont le fonctionnement est particulièrement troublé dans cette affection.

L'importance du soufre dans le diabète ressort, d'autre part, des considérations suivantes :

Gordonoff, en administrant du soufre à des animaux, arrive à provoquer une baisse de la glycémie de 20 à 30 pour cent.

Cette action hypoglycémiante du soufre a été confirmée par Campanacci. Cet auteur, ayant fait de nombreuses expériences sur l'animal et sur l'homme est arrivé à la conclu-

sion que le soufre administré en petites quantités provoque un abaissement constant quoique léger du taux de la glycémie (1).

Les résultats de Gordonoff et Campanacci ont été critiqués surtout par Foncin et Sandor, Pincussen et Gornitzkja.

Les premiers ont montré l'inconstance de l'action hypoglycémiante du soufre chez les diabétiques ; les autres n'ont constaté, chez l'animal, après injection du soufre, aucune diminution appréciable, et même, très souvent, ils ont observé une hyperglycémie très passagère (2).

Devant ces résultats contradictoiers, Catelani (23) a repris l'étude de cette question. Il a observé chez le lapin un abaissement constant de la courbe glycémique suivant l'injection de glucose, lorsqu'il injectait préalablement du soufre. Chez les diabétiques non graves, il a constaté un abaissement lent de la glycémie, à la suite d'injections modérées et répétées du soufre.

Après avoir rappelé les différentes hypothèses qui ont été proposées pour expliquer l'action hypoglycémiante du soufre à savoir :

a) Combinaison du soufre avec les hydrates de carbone pour former des composés utilisables ;

b) Action catalytique sur le métabolisme des hydrates de carbone ;

c) Phénomène de choc, avec baisse de la leucocytose ;

d) Activation des ferments glycolytiques.

Catelani croit, sur la base de ses expériences, devoir admettre cette dernière hypothèse.

Nous pensons, avec Lœper, que la question de l'action hypoglycémiante du soufre n'est pas encore complètement résolue, et que de nouvelles recherches expérimentales et

(1) Faut-il rapprocher de l'action hypoglycémiante du soufre, le pouvoir hypoglycémiant constaté par Alzona et Orlandi (5) des sucs et extraits de levure de bière, qui contiennent, nous le savons, du glutathion ?

(2) Pour plus de détails sur ces controverses, voir : « Le soufre en biologie de Lœper et Bory », page 66 et suivantes.

cliniques seraient à faire. Mais d'ores et déjà les résultats acquis ouvrent à la thérapeutique, comme à l'expérimentation, un nouveau champ de recherches.

Le Soufre et la Cystinurie

La cystinurie ou diabète cystinurique est la forme la mieux connue d'un trouble dû à un déséquilibre du métabolisme du soufre (Lœper).

C'est une maladie en général chronique et parfois familiale.

Très rare en tant qu'affection bien définie, c'est un trouble que Monceaux (100) a rencontré assez fréquemment chez les tuberculeux.

La cystinurie est caractérisée par l'apparition dans les urines de cystine en quantité exagérée avec formation d'un dépôt sablonneux ou de calculs. L'urine normale contient, d'après Baumann, un centigramme environ de cystine par litre.

Il existe de nombreux procédés de dosage de la cystine, mais tous manquent de précisions, ou sont trop compliqués (procédés de Lobisch, de Stadthagen, de Goldmann, de Barissow). Le procédé de Mester est le seul pratique, quoique très approximatif ; il suffit de savoir la quantité de soufre neutre d'une urine ; si elle dépasse 17 p. % du soufre total, l'excès est dû à la cystine. Ainsi, dans un cas, Mester a noté une augmentation du soufre neutre de 45 p. %. Les quantités de cystine éliminée par les cystinuriques varient entre 0 gr. 50 et 1 gramme dans les 24 heures (Lœper).

Quelle est l'origine de cette cystine ?

Neuberg avait d'abord montré que la cystine des calculs est le disulfure d'une cystine particulière qui est l'acide α thio β amino-propionique, alors que la cystine extraite des protéiques est l'acide α amino β thio-propionique. Mais, par la suite, Neuberg avec Lœwy ont constaté chez un cystinurique que la cystine du sédiment de l'urine est identique à la cystine des protéiques.

L'organisme peut donc produire les deux variétés.

Lewis (84) et Allan-Lough, étudiant le cas d'un cystinurique, estiment que la cystine excrétée peut être pour une grande part d'origine endogène. L'organisme semble pouvoir continuer à oxyder la cystine exogène, mais une ration riche en protéines provoquerait une cystinurie d'origine endogène, par stimulation du métabolisme endogène.

Abderhalden et Schittenhelm, Lœwy et Neuberg ont trouvé dans l'urine des cystinuriques de la leucine et de la tyrosine, ce qui prouve que l'impuissance de l'organisme à brûler la cystine s'étend aussi à d'autres acides aminés.

On s'accorde à admettre que la cystinurie est due à un vice de désassimilation des protéiques et à une insuffisance spéciale du foie, dont on connaît l'importance dans le métabolisme du soufre.

On sait en effet que la cystine est un produit intermédiaire de la destruction des matières protéiques.

Les expériences de Friedmann, von Bergmann, L. Blum ont montré que le foie arrête une grande partie de la cystine (1), en détruit une certaine quantité et en transforme une autre en taurine.

Mais Blum fait la remarque que le foie n'est pas seul à détruire la cystine, et que les tissus eux-mêmes sont capables d'en détruire ; car si on injecte de la cystine sous la peau, elle n'apparaît pas dans les urines ; introduite dans une veine périphérique, elle s'élimine en quantité appréciable dans les urines.

Desmoulieres (35), dans sa thèse, pense qu'il s'agit d'un ralentissement des échanges par impuissance de l'organisme à détruire les acides aminés.

Moreigne considère la cystinurie comme un trouble de l'organisme par ralentissement de la nutrition. Il y a diminution dans l'activité des échanges intra-organiques et insuffisance des oxydations. Ce point de vue paraît confirmer le *syndrome urologique* suivant, trouvé chez les cystinu-

(1) La cystine introduite par la veine mésentérique est arrêtée par le foie (Blum).

riques par Moreigne et que nous extrayons de l'ouvrage de Monceaux.

1° Diminution très prononcée du rapport azoturique ;

2° Diminution en valeur absolue du soufre complètement oxydé et diminution aussi par rapport au soufre total alors que la quantité du soufre total éliminée *n'est pas augmentée*, et reste normale, et que le rapport du soufre total à l'azote total est lui-même normal ;

3° Il y a, par contre, augmentation considérable du rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total ;

4° Diminution constante du rapport de l'urée aux matières fixes et du rapport de l'urée aux matières organiques totales ;

5° Diminution du rapport $\frac{\text{anhydride phosphorique}}{\text{azote total}}$

6° Augmentation des matières extractives urinaires, surtout leucine et tyrosine, dérivés d'hydrolyse des protéiques, dont la transformation dans l'organisme a été incomplète ;

7° Augmentation du rapport $\frac{\text{carbone total}}{\text{azote de l'urée}}$

Somme toute, la cystinurie paraît imputable non seulement à une altération du fonctionnement hépatique, mais aussi à un trouble général de la nutrition, de la nutrition sulfurée en particulier, et des oxydations.

Mais, malgré toutes les recherches, nous ignorons toujours la raison précise et le mécanisme de ce trouble si intéressant de la nutrition sulfurée (Lœper).

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Après avoir fait, dans la première partie de notre travail, un court historique sur l'importance du soufre dans les échanges de l'organisme, nous avons essayé de montrer, dans la deuxième partie, les différentes étapes du métabolisme soufré. Nous avons particulièrement insisté sur le soufre protéique (cystine-glutathion) et sur l'importance dans le métabolisme du soufre, du foie, des surrénales et du pancréas.

Nous avons exposé, dans la troisième partie, la méthode de dosage à la benzidine, que nous avons utilisée parce que nous l'avons trouvée simple, pratique et précise.

Enfin, dans la dernière partie de notre thèse, nous exposons les troubles — d'importance d'ailleurs inégale — du métabolisme soufré dans différentes maladies et nous rapportons le résultat de nos recherches.

Nous les rappelons ici, sans vouloir leur donner une interprétation définitive.

Dans la *pneumonie,* il y a une légère hypothiurie avec élévation du soufre neutre et hyperthiémie légère et inconstante.

Dans les *ictères infectieux,* il y a hypothiurie avec augmentation marquée du rapport SN/ST, concordant avec hyperthiémie et élévation du même rapport.

Dans les *néphrites aigües,* nous avons trouvé une hypothiurie marquée avec le rapport SN/ST normal et une thiémie élevée avec augmentation du rapport SN/ST.

Dans la *cirrhose atrophique,* nous avons trouvé une hypothiurie marquée avec augmentation du rapport SN/ST, concordant avec l'hypothiémie et l'augmentation du même rapport.

Dans la *tuberculose,* il y a diminution du soufre total urinaire, s'abaissant avec la gravité de la maladie et augmentation du rapport SN/ST dans le même sens. Dans le sang, il y a élévation de la thiémie avec augmentation du rapport SN/ST.

Dans le *cancer,* on observe de l'hypothiurie avec augmentation du rapport SN/ST et de l'hyperthiémie avec augmentation du même rapport.

Dans l'*anémie pernicieuse,* nous avons trouvé de l'hypothiurie avec légère augmentation du rapport SN/ST, concordant avec l'hypothiémie et augmentation marquée du même rapport.

Dans le *rhumatisme chronique,* nous avons trouvé de l'hypothiémie, ne concordant pas avec l'hyperthiurie trouvée par Cawadias.

Dans la *néphrite chronique,* nous avons trouvé une excrétion soufrée urinaire plutôt normale avec diminution du rapport SN/ST et par contre une forte hyperthiémie avec élévation du rapport SN/ST.

Dans le diabète enfin, nous avons trouvé : dans les urines, une forte diminution du soufre total avec augmentation du rapport SN/ST, et dans le sang : de l'hyperthiémie dans le diabète avec dénutrition ; une thiémie normale dans le diabète simple.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abel, Ceiling, Alles et Raymond. *Is insulin an Unstable Sulfur Compound ?* (*Journal Pharmacol.* 1925, XXU, 423.)
2. Achard, C *Troubles des échanges nutritifs.* (1vol., Masson, 1926.)
3. Achard et Piettre. *Les Protéines des épanchements articulaires.* (Comm, à l'Académie des Sciences, 27 avril 1931.)
4. Achard, Mlle Levy et Guthmann. *Contribution à l'étude de la glutathionémie à l'état normal et dans divers états pathologiques.* (Bull. Académie de médecine, 26 avril 1932, 1 p.566.)
5. Alzona, F. et Orlandi. *Sur le pouvoir hypoglycémiant des saccharomycètes vivants et des sucs et extraits de levure de bière.* (Riforma médica 25 mai 1925.)
6. Amelio. *Le Glutathion dans la tuberculose.* (Giorn di tisiolog. avril 1931.)
7. Armingeat, M. *Thiosinanine et soufre.* (Thèse Méd. Paris 1925.)
8. Arthus. *Précis de chimie physiologique.* (Masson, 1920)
9. Bauzil. *Dosage du S, du Ph, du C dans les tissus et liquides de l'Organisme.* (Thèse Toulouse Pharmacie 1918.)
10. Berthomieu, Lamer. *Traité du Rhum. chronique par injections intrav. de S colloïdal.* (Thèse Paris 1915.)
11. Binet, L. *Le Glutathion.* (Presse Méd., 7 mars 1928.)
12. Binet, L. *Capsules surrénales et métabolisme du S.* (Presse Méd., 29 septembre 1928.)
13. Binet et Malagrou. *C. R. Acad. Sciences,* 1931. (T. 192, p, 1415.)
14. Binet et Arnaudet. *Pancréas et S. Pr. Therm. et Clim.* (1er nov. 1931.)
15. Binet, Verne et Arnaudet. *Les substances a groupement sulfhydrile dans la peau et dans le foie.* (Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris. 12 février 1932.)
16. Blanchetiere. A. *Le S. Protéique, le Glutathion et le philothion.* (Progr. Méd. n° 46. 13 nov. 1926.)
17. Blanchetiere, Binet et Melon. *Les Catalyseurs cellulaires thermostables. Les catalyseurs sulfurés et en particulier le glutathion.* (J. de Physiol. et pathol. comp. 1929 p. 1 et 19.)

18. Blanchetiere, Binet et Arnaudet. *Synthèse du glutathion dans la glande surrénale.* (C. R. Soc. Biol mai 1930) *Cap. sur rén. et glut.* (J. Phys. et Path. Gén. déc. 1930, p. 816.)

19. Borsanino. G. *Glutatione, tuberculosi pulmonare e pneumotorace artificiale.* (Gien. di clin. med. 10 oct. 1931, p. 1057.)

20. Campanacci. *Zolfo et metab. degli. idrati de C.* (Giorn. di clin. méd. 10 août 1927.)

21. Campanacci. et Negri. *Diabète et glutathion.* (Giorn. di clin. méd. 20 janvier 1931.)

22. Cardoso- Pereira. *Sur l'importance du dosage du S. urinaire pour le diagnostic des tumeurs malignes.* (Presse méd. 1915. p. 368.)

23. Catelani. P. *Zolfo e metabolismo degli idrati di carbonie.* (Riv. di clin. méd. nov. 1920. XXIX. n° 21.)

24. Cawadias. *Les troubles du métab. du S. Leur rôle dans le rhum. chronique déformant.* (*Annales de méd.* 1928, p. 292.)

25. Chatron. *Etude de deux microméthodes de dosage de l'ion SO^4. Application au dosage du S. sanguin.* (Thèse de doctorat en Phar. Paris 1930.)

26. Chevalier et Hamburger. *Le S. en thérapeutique générale.* Paris. méd. 6 décembre 1930.)

27. Cordier. L. *Le soufre urinaire. Etude dosimétrique.* (Thèse pharm. Paris 1918.)

28. Cuny. *Rôle du glutathion dans les oxydations intra cellulaires.* Rev. prat. Biol. mars 1928.)

29. Damas. L. *Le glutathion.* (Bull. des Sciences pharmac. août-sept. 1931.)

30. Delbet, Desgrez, Mlle Guende et Caius. *Sur l'élaboration de la matière protéique et quelques cœfficients urologiques chez les cancéreux.* (Bull. de l'Assoc. Française pour l'étude du cancer. 1914-18, p. 315.)

31. Delbet et Franicevic. *Action des sels halogénés de magnésium sur le pH. urinaire.* (Bull. Acad. méd. 16 déc. 1930.)

32. Delore. *Tuberculose et glutathion.* (C. R. Soc. Biol. 1927, p. 974; bull. Soc. chimie biol. 1927, p. 1070.)

33. Derrien et Fontes. *Chimie biologique médical.* (Bailliere 1926.)

34. Desgrez et Mlle Guende. *L'élaboration sulfurée dans la tuberculose.* (Congrès international de la tuberculose. 1905, p. 295. vol. I.)

35. Desmoulieres. *La cystinurie.* (Thèse méd. Paris 1911.)

36. Dezani. *Le taux total du S. dans le sang humain.* (Biochimica e terapia spériment. janv. 1931.)

37. Even. *Les Cirrhoses pigmentaires du foie.* (Thèse méd. Paris 1932.)

38. Estrade. F. *Contribution à l'étude du Philothion* (Thèse méd. Toulouse 1928.)

39. Fabre R. *Le glutathion.* (J. de pharm. et chimie 1927.)

40. Ferreira de Mira Fils. *Le pouvoir réducteur des tissus du cobaye tuberculeux.* (C. R. Soc Biol. 9 avril 1928.)

41. Fiessinger. Ch. *De l'élimination des éléments sulfurés par les* urines. (Thèse méd. Nancy 1879.)

42. Florence et Enselme. *La Biochimie moderne.* (1932.)

43. Flurin. F. *De l'action catalyptique du S.* (Paris méd. 17 avril 1926.)

44. Flurin. *H. Le métabolisme du S.* (Prog. méd. 13 novembre 1926 n°46.)

45. Flurin et Mathieu de Fossey. *Le S. hépatique et la sulfo-conjugaison.* (Paris méd. 21 mai 1927. Pr. Therm. et climat. 1er novembre 1931.)

46. Flurin et Blanc. *S. Thermal et nutrition sulfurée.* (Rev. path. comm. avril 1930. p. 475.)

47. Flurin et Mathieu de Fossey. *Le Soufre urinaire.* (Paris méd. 17 octobre 1931.)

48. Folin. *Laws governing the chemical composition of urine.* (Am. Journ. physiol. 1905, XIII, 66.)

49. Forestier J. *Le Soufre dans le traitement des rhum. chron.* (Progrès Méd. 1926, N° 46.)

50. Fornides Ulibarri. *Le glutathion dans le sang normal et dans le cancer.* (Anal. de vias digest, sangue y nutricion. 201, Oct. ; 242, Novembre 1930.)

51. Gallet T. *Cancer et glutathion.* (Siècle Méd. 1931.)

52. Giraud G. *Rétention indoxylémique et néphrite chronique.* (Jour. Méd. Franç. Septembre 1930.)

53. Giroud A. *Protoplasme et glutathion.* (C. R. Soc. Biol. 1928, p. 376.)

54. Giroud et Bulliard. *Rôle du glutathion dans la formation de la Kératine.* (C. R. Soc. Biol. 1928, p. 500.)

55. Giroud A. *Les substances à fonction sulfhydrile des tissus et les phénomènes d'oxydation.* (La Médecine 1930, p. 718.)

56. Greenwald. *The effect of parathyroidectony on metabolism.* (Am. Journ. of Physiol. 1911.)

57. Grumme. *Relation entre la carence en soufre de l'organisme et la prédisposition au cancer.* (Zeitschr. f. Krebsforsch. 1931, p. 376.)

58. Hirsch R. *Recherches sur les mécanismes généraux de la croissance et sur ceux des croissances néoplasiques.* (Bull. Acad. Méd. 2 décembre 1930.)

59. Hirsch R. *Recherches sur l'étiologie cancéreuse et essais de thérapie.* (Bull. Acad. Méd. 23 décembre 1930, p. 739.)

60. Hopkins F. G. *On an Auto-oxidizable Constituent of the cell.* (Biochem. Journ. 1921, 15,286.)

61. Hopkins. *Glutathione. Its influence in the oxydation of fats and Proteins.* (Biocheur J. 1925, 19,787.)

62. Hopkins. *On glutathione a reinvestigation* (J. Biol. Chem. 1929, T. 64.)

63. Jeanneney. *Les injections intrav. de soufre colloïdal dans le traitement du rhum. artic. chronique.* (Progrès Méd. 1917, p. 134.)

64. Jolly. *Le soufre urinaire.* (Thèse Méd. Paris 1920.)

65. Juchet. *La médication salicylo-soufrée dans le rhumatisme.* (Thèse Méd. Paris 1930.)

66. Kahn et Goodridge. *Sulfur métabolism.* (Lea Febiger 1926.)

67. Kennaway et Huger. *Le glutathion des tissus normaux et des tumeurs.* (Bioch. J. 1927, p. 751.)

68. Labbe M. et Mouzaffer. *L'amino-acidurie et les troubles du métabolisme azoté chez les cancéreux.* (Rev. de Méd. 1925, p. 321.)

69. Labbe M. *L'insuffisance hépatique en clinique.* (Annales de Méd. 1931, N° 2, p. 97.)

70. Labbé M. *Le diabète sucré.* (Masson 1932.)

71. Labbé M., H. Labbe et Nepveux. *Techniques de Laboratoires appliquées aux maladies de l'appareil digestif de la nutrition.* (Massa et Cie 1932.)

72. Lambea Valdes. *Investigationes sobre los compuestos sulfurados de las urines de los tuberculosis.* (Revista de hygiène y de Tuberculosis 30 août et 30 septembre 1925, N° 207-208.)

73. Lambling. *Biochimie.* (1919.)

74. Lapeyre-Mensignac. *Le soufre colloïdal dans le traitement du rhum. chron.* (Thèse Bordeaux 1919, 20.)

75. Lecloux, Vivario et Firket. *Teneur en glutathion du sarcome et des tissus normaux In.* (C. R. Soc. Biol. Tome xcvii, p. 1823.)

76. Lematte. *Le Soufre dans l'organisme* (Rev. path. Com. Février 1930.)

77. Lematte. *Le Soufre en biologie.* (Rev. de Méd. Octobre 1930.)

78. Leriche J. (de Joigny). *Le traitement médical actuel des cancers.* (Le Concours Méd. 21 avril 1929, N° 16.)

79. Lesure A. *Dosage du Soufre dans le sang et dans les tissus et les liquides de l'organisme.* (Progrès Méd. 13 novembre 1926.)

80. Lesure A. *Les prélèvements en chimie biologique.* (Bull. Soc. Chimie Biol. 1927.)

81. Lesure A. *Dosage du Soufre dans le sang et dans les produits organiques.* (Bull. Soc. Chimie Biol. 1928 (p. 879 et 1929 (p. 600).

82. Lesure A. *A propos du dosage du Soufre dans le sérum sanguin.* (Bulletin des Docteurs en Pharmacie des Universités de France, Mai-Juin 1932.)

83. Lewy M. *Rhumatisme chronique déformant grave amélioré par l'extrait parathyroïdien de Collip.* (Soc. Méd. des Hôp. 4 décembre 1931.)

84. Lewis H. B. *Sulfur metabolism.* (Physiol. Rev. 1925, 4,394.)

85. Lewis H. B. et S. Allan Lough. *The metabolism of sulfur XIV A metabolic study of a case of cystinuria.* (J. Biol. Ch. Février 1929, p. 285-297.)

86. Lievre J. A. *L'Ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques.* (Thèse Méd. Paris 1931.)

87. Lœper, Ollivier et Decourt. *La Mélanodermie surrénale et les variations du soufre sanguin.* (B. de la S. Méd. Hôp. Paris 19 février 1926.)

88. Lœper, Ollivier et Decourt. *Le Soufre et la mélanodermie des cirrhoses.* (Bull. de la Soc. Méd. Paris 26 mars 1926. Progrès Méd. 1er mai 1926.)

89. Lœper, Decourt et Garcin. *La fonction soufrée de la surrénale.* (Presse Méd. 25 Sept. 1926.)

90. Lœper, Lesure et Tonnet. *Soufre et Pigment surrénal.* (C. R. Soc. Biol. 20 mars 1926, p. 740.)

91. Lœper M. *La « Thiémie » normale et pathologique.* (Prog. Méd. 13 novembre 1926, N° 16.)

92. Lœper, Decourt et Garcin. *Fonct. Thiopexique et thioxydante du foie.* (Pr. Méd. 1927, N° 21.)

93. Lœper, Decourt et Lesure. *L'accumulation du soufre dans la peau, après surrénalectomie.* (C. R. Soc. Biol. 21 avril 1928, p. 1098.)

94. Lœper et Decourt. *La fonct. Thiopexique et thioxydante du foie.* (Pr. Thermale et Climatique, 1er novembre 1931.)

95. Lœper et Bory. *Le Soufre en biologie et thérapeutique.* (Doin 1932.)

96. Lurie M. *On the storage of sulfur in the adrenal gland.* (Endocrinology 1928.)

97. Maillard L. C. *Introduction du Soufre colloïdal dans les échanges sulfurés de l'organisme* (Journ. de Physiol. et path. comp. 1911, p. 809.)

98. Michelis, Ugo de. *Il solfo inorganice del sangne celle nefropatic.* (Minerva médica 1931, N° 8, p. 318.)

99. Molinery. *Nutrition sulfurée. Les maladies par la carence du soufre* (La Méd. Internat. illustrée, nov. 1931.)

100. Monceaux. *Troubles des échanges nutritifs dans la tuberculose pulmonaire.* (Giraut Ed. St-Cloud 1929.)

101. Moraczewski von. *Stoffwechsel bei Anaemia. Virchow's.* (Arch. F. Path. Anat. 1900, T. 159, p. 221.)

102. Moureu et Defraisse. (C. R. Acad. Sciences Juin et Juillet 1924.)

103. Nilson. *Relation betwen sulphur and nitrogen metab.* (Bioch. J. 1925, p. 322.)

104. Œchsner de Conink. *Sur l'élimination du Soufre chez les enfants rachitiques et chez les enfants bien portants.* (C. R. Soc. Biol. 1898, 5 mars, p. 264.) — *Sur l'élimination du Soufre dans quelques processus pathologiques.* (C. R. Soc. Biol. 1898, 12 mars.)

105. Olivier H. R. *Etude sur la fonction respiratoire au cours de la tuberculose pulmonaire.* (Thèse Paris (Méd.) 1928.)

106. Ollivier J. *Cirrhoses pigmentaires.* (Thèse Paris 1925.)

107. Oliviero. *Pharmacologie du Soufre.* (Rev. de Path. comp. Janv. 1930.)

108. Pagani Cesa, Andrea. *L'azione dello zolfo sulla crasi sanguigna.* (Minerva Medica N° 5, 3 février 1930.)

109. Paolini et Cocuzza. *La Milza nel nicambio del solfo.* (Riforma Méd. 30 juillet 1928, N° 31.)

110. Paolini et Cocuzza. *La tiema nel diabete umano e sperimentale* (Riforma Med. Décembre 1928, N° 50.)

111. Randoin L. *Le glutathion.* (Bull de la Soc. Scient. d'Hyg. Aliment. 1927, N° 5, p. 245.)

112. Rey-Pailhade, J. de. *Sur un corps d'origine organique hydrogénant le Soufre à froid.* (C. R. Ac. Sciences, 11 juin 1888.)

113. Rey-Pailhade, J. de. *Nouvelles rech. physiol. sur la subst. organique hydrogénant le Soufre à froid.* (C. R. Ac. des Sciences, 2 juillet 1888.)

114. Rey-Pailhade, J. de. *Le Philothéion, diastase d'hydrogénation.* (C. R. Soc. de Biol. 1928, p. 1700.)

115. Rey-Pailhade, J. de. *Sur quelques propriétés du philothéion.* (Bull. Soc. Chimie Biol. 1929, p. 308.)

116. Rey-Pailhade, J. de. *sur l'emploi du soufre en chimie biologique.* (Bull. Soc. Chimie Biol. 1929, p. 1143.)

117. Rey-Pailhade, J. de *L'intestin dans le métabolisme du Soufre* (Sciences Méd. 15 avril 1927.)

118. Robin A. *Essai d'urologie clinique. La fièvre typhoïde.* (Thèse Méd. Paris 1877.)

119. Robin A. et Maillard L. C. *La nutrition sulfurée dans la thérapeutique. Traitement du rhum. chronique par le soufre colloïdal.* (Bull. Acad. Méd. 1923, p. 447.)

120. Robin et Bourningault. *Le Soufre dans le foie cancéreux.* (Bull. Acad. Méd. 1920, p. 178. Bull. Ass. Franç, pour l'étude du cancer 1920, p. 32.)

121. Ronchese. *Guide pratique pour l'analyse des urines.* (Baillière 1930.)

122. Roussy G. *Le problème biologique du cancer.* (Rev. de Méd. 1924, p. 65.)

123. Sullivan. *Réaction de différenciation entre la cystéine ; la cystine et le glutathion.* (J. Biol. Chim. T. 67, 1926.)

124. Telkes de Kelenfold M. *Le Soufre colloïdal et ses applications thérapeutiques.* (Thèse Méd. Paris 1913-14.)

125. Val-Lacoste. *Le Soufre dans l'organisme.* (La Méd. Intern. ill. Janvier et Février 1928.)

126. Vannini *Beitrag zum Stoffwechsel bei Chlorose.* (Virchow's Arch. Path. Anat. 1904, p. 375.)

127. Varela, Duomarco et Vilar. *Modification du glutathion réduit du sang dans les anémies humaines.* (C. S. Soc. Biol. 1931, T. cvi, p. 835.)

128. Vincent. *Carence du Soufre dans l'organisme.* (Méd. Chir. Mai 1923.)

129. Vœglin et Thompson. *Glutathion content of Tumor animale.* (J. of biol. chem. 1926, p. 801.)

130. Voirin. *Du Soufre urinaire dans les maladies aigües et chroniques.* (Thèse Méd. Nancy 1895.)

131. Yaoi et Nakahara. *Le glutathion du sarcome de la poule.* (Bioch. J. 1927, p. 1277.)

PLAN DU TRAVAIL

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE	I.	Historique	9
—	II.	Importance du Soufre dans l'Organisme	11

DEUXIEME PARTIE

Métabolisme normal

CHAPITRE	I.	Nature des composés sulfurés de l'organisme	14
—	IV.	Assimilation soufrée	32
—	V.	Désassimilation soufrée	47

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE	VI.	Méthode de dosage	55

QUATRIEME PARTIE

Métabolisme pathologique

CHAPITRE	VII.	Métabolisme du Soufre dans les maladies aigües	62
—	VIII.	Métabolisme du soufre dans les malaladies subaigües	69
—	IX.	Métabolisme du soufre dans les madies chroniques	92
—	X.	Résumé et conclusion	115

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. N. ..... *Doyen ;*
A. SARTORY, *Assesseur,,* C. ✻, I ✿, O ❁ ;
CUVIER, *Secrétaire,* I ✿.

PROFESSEURS

M. N.	Pharmacie chimique.
A. SARTORY, C. ✻, I ✿, O ❁	Bactériologie.
LAVIALLE, I ✿ ❁	Botanique.
LABORDE, ✻, I ✿	Chimie organique.
VOLMAR, I ✿	Analyse chimique.
LOBSTEIN, ✻, ❁, I ✿	Matière médicale.
GUILLAUME, ✻, ❁, ✿	Pharmacie galénique.

IMPRIMERIE LOUIS KLEZNER
14, FAUBOURG SAINT-MARTIN
PARIS (X^e^)